VERLAUFSBEOBACHTUNG EINER VISCERALEN TOXOCARA-CANIS-INFEKTION BEIM ERWACHSENEN

Sabine Astrid Prager

1979

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41535722_0025

Aus der Medizinischen Klinik Innenstadt
der Universität München
Direktor Prof. Dr. E. Buchborn

VERLAUFSBEOBACHTUNG EINER VISCERALEN TOXOCARA-CANIS-INFEKTION BEIM ERWACHSENEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von SABINE ASTRID PRAGER,
Zahnärztin aus 8491 Grafenwiesen
28. Juni 1979

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Kopetz
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. E. Buchborn
Dekan:	Prof. Dr. Spann
Tag der mündlichen Prüfung:	31 Juli 1979

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meinen Eltern

INHALTSANGABE

		Seite
I.	VISCERALE LARVA MIGRANS	1
	- Definition des Begriffes	
	- Hauptsymptome	
	- Ursache	
II.	TOXOCARA CANIS	3
	Der Entwicklungszyklus	
	- im adäquaten Wirt	
	- im nicht-adäquaten Wirt	
III.	ORGANBETEILIGUNG beim Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom des Menschen	7
	- Leber	7
	- Lunge	11
	- ZNS	14
	- Auge	16
	- Herz	18
	- Andere Organe	19
IV.	VERLAUF und PROGNOSE	21
V.	DIAGNOSTISCHE METHODEN	24
	- unspezifische haematologische Reaktionen	
	- Untersuchungen zur Feststellung von spezifischen Toxocara-canis-Antikörpern	
	- Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis Agargelpräzipitation nach Ouchterlony Indirekter Haemagglutinationstest Direktpräzipitation an lebenden Larven	
VI.	THERAPIE	33
VII.	KASUISTISCHE BESCHREIBUNG eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms mit mehrjährigem Verlauf bei einem Erwachsenen	35
VIII.	DIFFERENTIAL-DIAGNOSE	57
IX.	DISKUSSION	66
X.	ZUSAMMENFASSUNG	74
XI.	LITERATURVERZEICHNIS	77

I. LARVA MIGRANS VISCERALIS

Der Begriff 'Visceral Larva Migrans' wurde erstmals 1952 von BEAVER eingeführt und beschreibt ein Syndrom, das hauptsächlich bei Kindern im Alter von 1 - 3 Jahren auftritt, aber auch verschiedentlich bei Erwachsenen beobachtet wurde.

Hauptsymptome sind hochgradige, chronische Eosinophilie, begleitet von eosinophilen, granulomatösen Herden der Leber mit Hepatomegalie, pulmonaler Infiltration und Hyperglobulinämie. Als Ursache gilt allgemein das Eindringen von Larven des Hundespulwurmes, Toxocara canis, in viscerale Organe des Menschen, einem für sie nicht artspezifischem Wirt.

Die Diagnose 'Viscerale Larva Migrans' wird in den meisten Fällen klinisch oder serologisch gestellt. Den eindeutigen Nachweis einer Toxocara-canis-Infektion kann aber nur die histologische Darstellung der Nematodenlarve im Gewebe selbst bringen.

Die Wanderung der infektiösen Larven von Toxocara canis erfolgt, gleichgültig ob Mensch oder Tier, nach dem 'Somatischen Typus'. Die Larven ziehen zunächst, nach dem Durchdringen der Darmwand, eine Wanderung durch die Lymphgefäße einer solchen durch den Pfortaderkreislauf vor.

Von den Intestinallymphknoten dringen die Larven dann in den venösen Gefäßstrom ein und erreichen über die Pfortader die Leber, wo sie in das Leberparenchym einwandern und spezifische Läsionen

hervorrufen, bevor sie über die Vena Cava ins rechte Herz kommen. Dem Blutstrom der Lungenarterie folgend gelangen sie zur Lunge. Hierauf sollen sie sich wieder in Blutgefäße, und zwar in Abzweigungen der Lungenvene, einbohren, die die Larven zum Herzen zurückführen. Von da aus werden sie mit dem arteriellen Blutstrom über alle Körperorgane und Gewebe verteilt. (1a, 6)

Morphologisch macht die Toxocara-canis-Larve in dem 'transport host' Mensch (6) keine merkliche Veränderungen oder Wachstum in den verschiedenen Organen durch. (1b, 2)

Erkennungsmerkmale dieser Nematodenlarve sind Mitteldarmquerschnitte von 18 - 22 μ.

Schon in Höhe des Oesophagealbulbus liegen zwei große Exkretionskanäle, die in Höhe des Mitteldarmes einen größeren Raum im Gesamtquerschnitt der Larve einnehmen als der Querschnitt des Darmes selbst. An allen Querschnitten lassen sich laterale Haken (dornenförmige Fortsätze) erkennen. (1b)

II. TOXOCARA CANIS (WERNER, 1782) (Syn. Belascaris marginata)

Die etwa 7 bis 10 cm langen, adulten Rundwürmer leben normalerweise im Dünndarm des Hundes.
Ihre mit dem Hundekot ausgeschiedenen Eier werden erst durch einen Reifungsprozess im feuchtwarmen Milieu, der unter optimalen Bedingungen einen Zeitraum von ca. 12 Tagen erfordert, infektiös. Gelangen solche Eier in den Darm des Hundes, verschiedener anderer Säugetiere oder des Menschen, so werden aus ihnen Larven frei. Diese dringen in die Darmwand ein, entwickeln sich aber in Abhängigkeit von der Art des Wirtes in unterschiedlicher Weise weiter. (11)

Eingehende Untersuchungen über den Entwicklungszyklus dieses Parasiten im spezifischen Wirt führt SPRENT (1958) durch. Er kommt dabei zu dem Schluß, daß die Entwicklung im adäquaten Wirt in Abhängigkeit vom Alter des befallenen Hundes verschieden verläuft und unterscheidet danach:

a) Den Entwicklungstypus, wie er durch perorale Aufnahme von embryonierten Eiern bei Hunden, Füchsen und Wölfen bis zu einem Alter von 3 Monaten auftritt. Hierbei erreicht die Larve vom Darm über den trachealen Wanderweg (über Leber und Lunge) wieder den Darm und wächst zum adulten Exemplar heran.

b) Den Entwicklungstypus, wie er durch perorale Aufnahme von embryonierten Eiern oder larvenhaltigen, nicht-adäquaten

Zwischenwirten, bei älteren Hunden und Carnivoren auftritt, aber auch im nicht-adäquaten Wirt, wie Maus, Ratte, Schaf etc. und beim Menschen, insbesondere bei Kindern.
Hierbei gelangen die Larven über Leber und Lunge in den großen Kreislauf und von da in alle Organe und Körpergewebe, wo sie sich abkapseln.

c) Die pränatale Invasion, bei der Larven, die sich in den verschiedenen Organen, vor allem in der Muskulatur des Muttertieres abgekapselt haben, wahrscheinlich durch Hormone aktiviert werden, erneut in den Blutkreislauf eindringen und mit dem Blutstrom in den Fetus gelangen.

Ein Toxocara-canis-Befall kann in Caniden somit auf dreifache Weise zustande kommen:

a) In jungen Tieren durch Aufnahme invasionstüchtiger Eier,

b) durch Aufnahme larvenhaltiger, nicht-adäquater Zwischenwirte und

c) durch pränatale Invasion. (1a)

Erfolgt die Aufnahme von larventragenden Zwischenwirten durch einen jungen Carnivoren, so wandern die Larven beim Hund in der Regel nicht mehr über Leber-Lunge-Trachea in den Darm, sondern nehmen den direkten Weg bei entsprechend verkürzten Entwicklungsstadien, indem sie die Darmwand durchdringen und vom Bauchraum direkt über Magenwand-Magen wieder in den Darm gelangen, wo sie sich bis zur Geschlechtsreife weiterentwickeln. (1a)

Eine weitere Übertragungsmöglichkeit zeigt die außergewöhnliche Anpassungsfähigkeit dieses Parasiten. Wenn der neugeborene Welpe durch die pränatale Invasion sehr stark befallen ist, wird er mit dem Kot auch Larven in einem fortgeschrittenen, dritten Stadium ausscheiden. Diese Larven benötigen die Wanderung durch die Lunge nicht mehr und entwickeln sich direkt im Darm bis zur Geschlechtsreife. Obwohl es ziemlich unwahrscheinlich erscheint, erwähnt BEAVER diese Art der Besiedelung als Möglichkeit für eine Infektion des Menschen mit adulten Toxocara canis. Ansonsten gäbe es keine Erklärung für einen Fall in London (BISSERU et al. 1966), wobei ein 16 Monate altes Mädchen 3 adulte Hundespulwürmer mit dem Stuhl ausgeschieden hat. (6)

Durch die vielen Möglichkeiten seiner Übertragung hat der Hundespulwurm eine weltweite Verbreitung erreicht,und in den meisten feucht-warmen Gebieten der Welt ist Toxocara canis der häufigste Hundeparasit.
Bei den domestizierten Hunden dürfte die pränatale intrauterine Infektion der häufigste Modus sein, neben der peroralen Aufnahme von infektiösen Eiern. Bei wild-lebenden Carnivoren hingegen spielt der Zwischenwirt eine größere Rolle.

Die verschiedensten Arten von Haustieren sind zu Versuchszwecken mit Toxocara-canis-Larven infiziert worden, um Wanderungswege der Larven, Larvenwachstum, Verteilung der Larven in den verschiedenen Geweben und Organreaktionen der Versuchstiere zu untersuchen. Keines der infizierten Haustiere oder Vögel zeigte sich bisher refraktär, womit sich alle als Zwischenwirt eignen. (6)

Es muß nach BEAVER ein Unterschied gemacht werden zwischen dem 'transport host', in welchem die Larve keine essentielle Entwicklung durchmacht und dem wahren Zwischenwirt oder 'intermediate host', in dem eine Entwicklung und Wachstum der Larve stattfindet. SCHAEFFLER (1961) konnte bei seinen Untersuchungen an Schafen eine gewisse Abhängigkeit des Wanderweges der Larven vom Alter seiner Versuchstiere nachweisen. (1)

Zwei Besonderheiten der Toxokariasis erscheinen BEAVER bemerkenswert:

1. In den verschiedenen Wirt-Spezies ergibt sich eine charakteristische Verteilung in den Geweben. In einigen bleibt die Mehrzahl der Larven in der Leber, in anderen wandern sie weiter in die Skelettmuskulatur. Obwohl die Larven bei fast allen Spezies in das ZNS eindringen, rufen sie bei der einen Wirt-Spezies durch Anzahl, Wachstum und Beweglichkeit mehr und gravierendere Störungen hervor als bei anderen.

2. Die Abkapselung und die lange Überlebensdauer der Larven in den Geweben der verschiedenen Wirte, wo sie lange Zeit ohne Entwicklung und Wachstum infektiös bleiben. (6)

In einem nicht artspezifischem Wirt geht die Entwicklung des Hundespulwurmes nie über das 2. Larvenstadium hinaus.
So können beim Menschen die in die Darmwand eingedrungenen Larven mit dem Blutstrom verschiedene Organe erreichen und in deren Gewebe einwandern; sie gehen dort aber meistens zugrunde. Die Invasion der Wurmlarven hat in den betroffenen Organen charakteristische, vorwiegend granulomatöse Gewebsveränderungen zur Folge. (11)

III. ORGANBETEILIGUNG

LEBER:

Die Beteiligung der Leber bei Visceraler-Larva-Migrans kann, angesichts des Wanderungstypus dieser Larve im Nicht-adäquaten-Wirt, beim Menschen als sehr wahrscheinlich gelten, auch wenn keine klinischen Symptome darauf hinweisen.

Klinik: In einer Literaturübersicht gibt MOK (4) eine Hepatomegalie in 65 - 87 % der berichteten Larva-Migrans-Fälle an. Von elf durch Leberbiopsie und Laparotomie histologisch gesicherten Fällen von Visceraler-Larva-Migrans zeigten nur drei keine Lebervergrößerung. (2, 3, 7, 9, 11 : 8, 10, 13)

Die klinische Untersuchung ergab eine feste glatte Leber, nur in einem Fall (11) mit deutlicher Druckempfindlichkeit. Die Ausdehnung der Leber bei diesen Kindern reichte von gerade tastbar bis 5 cm unter dem rechten Rippenbogen.

Laparotomie oder offene Biopsie zeigte die vergrößerte oder normale Leber, nach dem Grad des Befalls

a) glatt und homogen mit nur vereinzelten gelblich-weißen, flachen Knötchen von fester Konsistenz, oder

b) die ganze Leberoberfläche von diesen weißlichen Plaques übersäht.

Der Durchmesser dieser Knötchen wurde mit 0, 5-3 mm angegeben. WENDLER (11) entdeckte zusätzlich ca. 1 mm breite, bis zu 4 mm lange, gleich gefärbte Streifen.

Histologisch boten die Schnitte das schon von BEAVER (2) erwähnte Bild der von der Larva Migrans verursachten granulomatösen Veränderungen. In den meisten Fällen erkannte man eine massive Infiltration der Leber, hauptsächlich der Periportalfelder, aus dichtgelagerten eosinophilen Granulozyten.
Verdrängte, nekrotische Leberzellen werden entweder durch amorphes acidophiles Material oder durch eosinophile Leukozyten und einige Fremdkörperriesenzellen ersetzt, wobei Herde aus fast ausschließlich Eosinophilen bestehend, auf jüngere Läsionen hindeuten. (11)
BEAVER (2) fand eine unbeschädigte Larve umgeben von zahlreichen Eosinophilen, ohne nennenswerte Nekrose oder Anzeichen fortgeschrittener Gewebsverletzung.
Ältere Granulome weisen eine zentrale Nekrose auf, umgeben von hauptsächlich Eosinophilen, Fremdkörperriesenzellen, Lymphozyten und manchmal einige Plasmazellen und Epitheloidzellen. Innerhalb des nekrotischen Materials sind vereinzelt Charcot-Leydensche Kristalle zu sehen.
SILVERMANN (10) beschrieb Granulome mit peripher gelegenen Epitheloidzellen und Fremdkörperriesenzellen und Eosinophile zentral, innerhalb des nekrotischen Materials. Leberzellen direkt neben diesen Infiltraten zeigten keinerlei Veränderung.

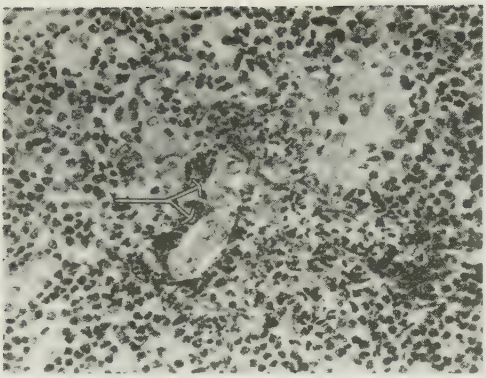


Abb. 1: Durch Toxocara canis verursachte granulomatöse Veränderung der Leber, mit Eosinophilen, Epitheloidzellen und Fremdkörperriesenzellen.

Aus: Larval Ascariasis as a cause of chronic eosinophilia with visceral manifestations
R. D. Mercer, H. Lund, R. Bloomfield, F. Caldwel
AM J Dis Child 80 (1950) 46-58

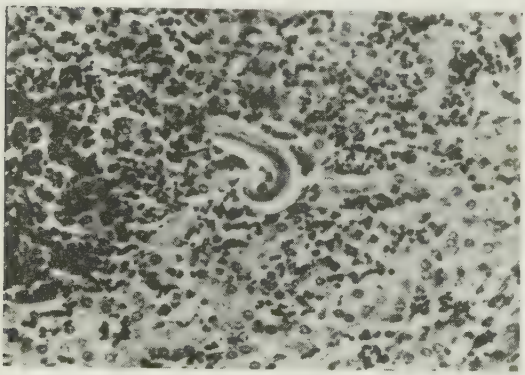


Abb. 2: Toxocara-canis-Larve in der Leber, umgeben von eosinophilen Granulozyten.

Aus: Larval Granulomatosis (Visceral Larva Migrans)
F. E. Karpinski Jr., E. A. Everts Suarez, W. G. Sawitz
AM J Dis Child 92 (1956) 34-40

Die Anhäufung von Epitheloidzellen um das zentral gelegene nekrotische Material ist wahrscheinlich der Beginn einer Abkapselung der Läsion. Nach BEAVER (6) sind bei Biopsie und Autopsie von Kindern und Versuchstieren die verschiedenen Stadien der Reaktion beobachtet worden, wobei als Endstadium die Larve, umhüllt von einer Matrix von Epitheloidzellen, in einer stabilen Kapsel zu sehen war.

Leberspezifische Laborbefunde betreffen erhöhte Werte von SGOT, SGPT und alkalischer Phosphatase. (9, 14)

LUNGE:

Überleben die Toxocara-canis-Larven die Passage durch die Leber, so erreichen sie über die Vena Cava das rechte Herz und mit dem Blutstrom die Lunge. Häufig sind Husten und wiederholte Pneumonien sowie Entzündungen der oberen Luftwege der Anlaß für eine Einweisung der Kinder mit nachträglich festgestelltem Larva-Migrans-Syndrom in eine Klinik.
Eine Beteiligung der Lunge bei Larva-Migrans-Patienten wird von den verschiedenen Autoren mit 37 % SHRAND, 50 % BEAVER und 32 % Andere angegeben. (4)

Von 13 durch Leberbiopsie histologisch gesicherten Fällen von Visceraler-Larva-Migrans waren nur drei ohne Lungenbefunde. (2, 3, 7, 8, 9, 10, 11, 13)
BESHEAR (16) gibt eine Lungenbeteiligung in 80 % der bisher berichteten Fälle an. Von 171 Larva-Migrans-Visceralis-Patienten hätten aber nur zehn Kinder unter akuter Atemnot gelitten, drei seien gestorben. Die Kasuistik seines Patienten berichtet über einen 15 Monate alten Knaben, der mit Fieber, Husten und wachsender Atemnot eingeliefert wurde. Klinisch boten sich alle Anzeichen des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms, und ein serologischer Test für eine Toxocara-canis-Infektion war positiv. Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten Veränderungen im Hilusbereich. Am zweiten Tag verschlechterte sich der Zustand des Knaben zusehends, er wurde zyanotisch und es kam zum Atemstillstand.

Das Ausmaß der Lungenbeteiligung bei einer Toxocara-canis-Infektion reicht von einer leichten Bronchitis ohne nachweisbare pulmonale Infiltration bis zu einer lebensbedrohlichen Pnaumonie.

Letzteres ist allerdings nur selten. (5, 16)

Im Allgemeinen handelt es sich um einen trockenen, pertussoiden oder Reizhusten ohne Auswurf mit bronchitischen Rasselgeräuschen oder auch vesikulärem Atmen über der Lunge.
Röntgenologisch zeigt sich eine fleckenartige Infiltration der Lunge, meistens in Hilusnähe. Die rechte Seite ist häufiger beteiligt als die linke.
Es ist nicht bekannt, ob Husten und Infiltration auf die direkte Invasion der Lunge durch die Larven oder auf eine hyperergische Reaktion zurückzuführen ist. (4)

Nach JUBB und KENNEDY (1963) ist das Bild der interstitiellen Pneumonie in den Lungen von mit Toxocara canis infizierten Versuchstieren auf die Gewebsverletzung durch wandernde Larven zurückzuführen. (18)
BISSERU (1969) fand freie Larven in haemorrhagischen Bezirken ohne entzündliche Reaktion und Herde mit Lymphozyten, vereinzelten Neutrophilen und ein paar Eosinophilen in den Lungen von mit Toxocara canis infizierten Mäusen.
MOSSALAM, ATALLAH und HOSNEY fanden in ihren Untersuchungen mit Mäusen und Ratten Larven umgeben von Fibroblasten und Eosinophilen. Eosinophile und Lymphozyten wurden nur in der Umgebung von Bronchioli und Blutgefäßen gesehen. Die Lungen zeigten daneben auch haemorrhagische Bezirke ohne entzündliche Reaktion, wie von BESSERU beschrieben.

CHAUDHURI und SAHA (1959) fanden in den Lungen von Meerschweinchen diffuse interstitielle eosinophile Infiltration, am auffälligsten in der Umgebung von Bronchioli und Blutgefäßen. MOSSALAM et al. fanden hier zusätzlich Larven umgeben von Nekrose, Eosinophilen und Fibroblasten oder Makrophagen und Riesenzellen, oder sogar die Larven umhüllt von einer dicken Bindegewebskapsel (Fibrous tissue).

Bei Hühnern wurden hauptsächlich lymphozytäre Herde gefunden.

ZNS:

Eine Beteiligung des ZNS durch Toxocara-canis-Larven kann eine Meningitis, Enzephalitis oder Myelitis verursachen, mit Krampfanfällen oder Lähmungserscheinungen und Sensibilitätsstörungen. Granulome sind schon verschiedentlich im Gehirn und Liquor des Menschen gefunden worden. (4, 11, 21)
ENGEL (21) berichtet über die klinischen Beobachtungen einer akuten Meningomyelitis, die mit einem Lungeninfiltrat einherging und mit dem Verdacht auf eine parasitäre Ursache durch die hohe Eosinophilie im Liquorzellbild.
Die Agargel-Präzipitation mit Toxocara-canis-Vollantigen war schwach positiv. Der 25jährige Patient wurde mit Gliederschmerzen, Paresen und Sensibilitätsstörungen eingeliefert, die sich aber nach gut einem Monat vollständig zurückbildeten.
Hohe Eosinophilie im Liquor, peripherem Blut und Sternalmark lenkten bei einem 34jährigen Mann mit einer akuten Meningo-Enzephalo-Myelitis den Verdacht auf eine Parasiten-erkrankung des ZNS. (20) Serologisch konnte das Krankheitsbild als Erkrankung an Larva-Migrans-Visceralis identifiziert werden. Neben der neurologischen Symptomatik mit einem über 4 Wochen anhaltenden Querschnitts-Syndrom des Rückenmarks konnte eine flüchtige Leber- und Lungenbeteiligung festgestellt werden.

Neben Berichten über relativ gutartig verlaufene Enzephalitiden und Meningomyelitiden berichten THIEL und MOORE von Personen mit Hepatitis und Bleiintoxikation vergesellschaftet mit einer durch Viscerale-Larva-Migrans bedingte Enzephalitis, die zum Tode führte.

Im Gehirn beider Kinder wurden bei der Autopsie granulomatöse Herde gefunden, die Toxocara-canis-Larven enthielten.
BEAUTIMAN und WOOLF entdeckten im Thalamus eines an Poliomyelitis Verstorbenen eine Larve des Hundespulwurmes. (11)
WOODRUFF et al. wiesen bei 26 von 191 mit Poliomyelitis und bei 26 von 349 Epileptikern eine Toxokariasis nach. (4)
Es wird sogar in Erwägung gezogen, daß wandernde Wurmlarven als Carrier für Viren, z.B. das Poliomyelitis-Virus, dienen, oder durch die von ihnen gesetzten Gewebsläsionen eine Virus-Infektion begünstigen.
Bemerkenswert ist auch, daß bei Patienten mit Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom überdurchschnittlich häufig Krampfanfälle (HUNTLEY 14 %) (4) und Verhaltensstörungen nachgewiesen werden. (11)

AUGE:

Toxocara-canis-Larven können sich auch im Auge festsetzen. (4) GREER stellte fest, daß sich eine Toxocara-canis-Infektion des Auges klinisch entweder als Endophthalmitis oder als solitäres Retinagranulom darstellt.

Nach Eintritt durch die Zentralarterie durchbohrt die Nematodenlarve meistens die Retina und dringt in den Glaskörper ein, wobei sie die Bildung eines Granulationsgewebes auf der Retinaoberfläche auslöst.

Um die Larve sammeln sich Eosinophile, Epithelzellen, Riesenzellen, Lymphozyten und Plasmazellen. (5) Bis 1950 wurden diese Läsionen als 'Coats Disease' oder Pseudoglomia diagnostiziert. WILDER und Mitarbeiter fanden in 24 von 46 Augen, die unter der Diagnose Pseudoglomia, Retinitis exsudativa externa oder Endophthalmitis entfernt worden waren, Nemotodenlarven. Parasiten konnten in 22 dieser Augen nicht beobachtet werden, aber die Art der entzündlichen Veränderungen deutete auf eine ähnliche Pathogenese hin.

NICHOLS identifizierte in einer Nachuntersuchung bei fünf dieser Augen in vier Fällen die Larve als Toxocara-canis-Larve.

Das klinisch zu beobachtende Symptom ist eine starke Beeinträchtigung des Sehvermögens bis hin zur Blindheit. Die ophthalmoskopische Erscheinung ließ oft ein Retinoblastom vermuten, was zur Enukleation des Auges führte. (11, 5)

Auffallenderweise waren bei diesen Patienten neben den Augenveränderungen keine anderen Symptome festzustellen, die auf eine Toxokariasis hingewiesen hätten.

Größte Aufmerksamkeit verdient auch die Tatsache, daß Patienten, die an einem typischen Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom erkrankt waren, erst nach einem erscheinungsfreiem Intervall von 4 bis 5 Jahren durch eine intraokuläre Toxokariasis an einem Auge erblindet sind. (11)

Das Auge als Prädilektionsorgan ergibt sich nur scheinbar, durch die Einfachheit der Sicherung der Diagnose, 'Viscerale Larva Migrans', und die gravierende Erscheinungsform, die immer zu intensiven Untersuchungen Anlaß geben wird. (4)

HERZ:

Schwere Komplikationen können sich auch ergeben, wenn die Wurmlarven in den Herzmuskel einwandern.

FRIEDMANN und NEVADA konnten im Rahmen eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms eine schwerste Myokarditis beobachten.

BRILL und Mitarbeiter hatten unter Anderem auch im Myokard eines an einer Toxokariasis verstorbenen Patienten Hundespulwurmlarven gefunden. (11)
Die Myokarditis könnte auf die direkte Invasion durch Toxocara-canis-Larven, eine hyperergische Reaktion auf den Parasiten oder auf die Potenzierung einer viralen Infektion zurückzuführen sein. (4)

BEFALL ANDERER ORGANE:

SNYDER gibt Splenomegalie bei 45 % einer Gruppe von Kindern an. Die Knochenmarkbiopsie ergab bei fast allen eine eosinophile Hyperplasie.
Bei einem 19 Monate alten Kind wurden außer in Leber und Gehirn granulomatöse Veränderungen im Pankreas, in der Niere, der Darmwand und in mesenterialen Lymphknoten gefunden. (4)

RHOMES et al. (10) bemerkten bei einem 13jährigen Jungen eine beträchtliche Adenopathie. Bei der Biopsie eines Lymphknotens wurde eine Toxocara-canis-Larve identifiziert.
In den meisten Fällen wird keine Lymphknotenveränderung angegeben.
Bei einem 25 Monate alten Knaben mit andauernder Proteinurie und Hypertension wurde eine Nierenbiopsie durchgeführt. Die einzigen Läsionen waren hyaline Ablagerungen in den Tubuli und eine leichte hyaline Verdickung der Basalmembran einiger Glomeruli. (4)

BOTTI (18) untersuchte die Gewebsveränderungen in der Niere bei mit Toxocara canis infizierten Hunden. Er fand subkapsuläre Noduli bestehend aus Fibroblasten, Makrophagen und Plasmazellen, mit Neigung zu Nekrose.

MOSSALAM et al. fanden bei Mäusen und Ratten 30 Tage p. I, Larven in den Tubuli der Niere ohne Reaktion des umgebenden Gewebes. Die Rinde zeigte Anhäufungen von Makrophagen und Fibroblasten. Die Tubuli in oder in der Umgebung der betroffenen Gebiete waren degeneriert oder hatten einen verkleinerten Durchmesser und eine verdickte Basalmembran. Die Bowmannschen

Kapseln neben den Entzündungsherden waren verdickt und das Endothel der Blutgefäße war geschwollen.
Einige Larven waren von einer Bindegewebskapsel umgeben oder befanden sich innerhalb der Nierenkapillaren. Nach JUBB und KENNEDY (1963) (18) wurden die durch Toxocara canis verursachten Granulome bei den Versuchstieren am häufigsten in der Niere gefunden.

K. SALFELDER (12) fand bei der Untersuchung von 96 Autopsie- und Biopsie-Fällen mit eosinophilen Granulomen der visceralen Organe bei einem Fall neben Granulomen in der Leber auch eosinophile Granulome der Niere.

GRIFFITHS (13) berichtet über einen 22 Monate alten Knaben mit einem sterilen Abszeß der Rektusscheide in Verbindung mit Symptomen und Befunden einer Visceralen-Larva-Migrans-Infektion. Histologische Schnitte zeigten eine lymphozytäre Infiltration mit vereinzelten Eosinophilen und Plasmazellen.
Erscheinungsformen der Hautläsionen der Visceralen-Larva-Migrans sind zarte Noduli an den Innenflächen von Händen und Füßen, Erythema Nodosum und Purpura, urtikarielle Ausschläge an Abdomen und Extremitäten und wiederholt auftretende runde, schmerzlose, subkutane Veränderungen in der Leistengegend und an den Extremitäten.
Die Hautbiopsie bei einem Mädchen zeigte eine intakte Epidermis und innerhalb der Cutis eine entzündliche Infiltration bestehend aus Histiozyten und einigen Eosinophilen. (4)

IV. VERLAUF und PROGNOSE:

Das Ausmaß der klinischen Erscheinungen bei Visceraler-Larva-Migrans durch Toxocara canis hängt ab von

a) der Zahl der aufgenommenen infektiösen Eier,
b) der Anzahl der Larven im Körper,
c) deren Wanderungswege und Beweglichkeit,
d) vom Befall der verschiedenen Organe,
und
e) vom Grad der allergisch-hyperergischen Reaktion des Patienten.

Im allgemeinen hat die Viscerale-Larva-Migrans einen benignen Verlauf und eine günstige Prognose.

SNYDER hatte bei 20 Patienten keinen Todesfall, und SHRAND beobachtete bei 97 % eine restitutio ad integrum.
Die Larven können 2 oder mehr Jahre im menschlichen Körper am Leben bleiben. Die Eosinophilie kann über viele Jahre anhalten.

MILBURN und ERNST verfolgten 15 Fälle in der Literatur. Die Krankheit schien selbst-limitiert, war aber von langer Dauer. Die Eosinophilie verschwand nur in einem Fall nach drei Jahren gänzlich. Bei den anderen 14 Patienten bestanden die Eosinophilie, Hepatomegalie und sonstige Befunde noch nach einer Beobachtungsperiode von 30 Monaten unverändert fort.

Es sind auch einige Todesfälle beschrieben worden. ZUELZER und APT berichten von einem 3 jährigen Kind, das Krämpfe bekam, ins Koma kam und starb. De VRIES beschrieb einen 6jährigen Jungen, der zunehmende Demenz bei einer Enzephalitis entwickelte und starb. Eine Toxocara-canis-Larve wurde im Cerebellum gefunden. MOORE beschrieb einen ähnlichen Fall. BEAUTIMAN und WOOLFE berichteten von einem 6jährigen Mädchen, das an mit Toxocara-canis-Infektion vergesellschafteter Poliomyelitis starb. DENT et al. beobachteten einen 19 Monate alten Knaben, der nach einem Leber-Koma starb und BECROFT berichtete von einem 15 Monate alten Kind, das an Myokarditis und Herzversagen starb. In der Leber wurde eine Toxocara-canis-Larve gefunden.
Es ist nicht bekannt, wie lange die Larven im menschlichen Gewebe am Leben bleiben können, und wie lange sie die Fähigkeit beibehalten, die Gewebe zu durchwandern. BEAVER beobachtete überlebende Larven in der Leber von zwei experimentell infizierten Affen, deren Krankheitsverlauf über sieben Jahre verfolgt wurde. Nach sieben Jahren wurden Biopsiepräparate dieser Affen an Mäuse verfüttert. Die Larven wanderten in der gewohnten Weise in die Gewebe der Mäuse ein. Ob die Larven ähnlich lange Zeit im Menschen überleben können ist bis jetzt noch ungeklärt.

Abgestorbene Larven können ebenfalls schädliche Auswirkungen haben, da sie als Antigene eine Überempfindlichkeitsreaktion auslösen können.
Die Beteiligung der Augen durch eine durch Toxocara-canis-Larven verursachte Endophthalmitis, noch Jahre nachdem die Eosinophilie und Hepatomegalie abgeklungen war, wurde von

SNYDER, BOURKE und YEATES erwähnt.
ASHTON beschrieb eine 16jährige Patientin mit einem durch Toxocara-canis-Larven verursachtem Granulom der Retina, deren Sehvermögen sich im Laufe von 3 Monaten verschlechterte, die aber weder eine Eosinophilie noch Hepatomegalie hatte. Die Invasion der Augen nach langjährigen erscheinungsfreien Intervallen könnte auf eine andauernde Migration der Larven in menschlichem Gewebe hindeuten.

V. DIAGNOSTISCHE METHODEN

In den meisten bisher in der Literatur beschriebenen Fällen von Visceraler-Larva-Migrans stützt sich die Diagnose nicht auf den direkten Nachweis des Parasiten, sondern ihr liegen lediglich mehr oder minder deutlich ausgeprägte Symptome eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms in Verbindung mit dem Nachweis der gegen den Parasiten gerichteten Antikörper zugrunde.
Da die adulten Würmer den Darmtrakt nicht erreichen, setzt der direkte Nachweis der Erreger bioptische Untersuchungen der von den Wurmlarven befallenen Organe voraus. (11)

Zwar ist die histologische Diagnose und Differenzierung einer Toxocara-canis-Infektion bei einem Schnitt durch die Larve möglich, hierbei muß aber ein bestimmter Larvenbereich (Querschnitt 100-200 µ hinter der Exkretionszelle) beim Schnitt getroffen werden. (23) Erfahrungsgemäß werden meist nicht die Parasiten selbst, sondern lediglich die von ihnen verursachten Gewebsveränderungen erfaßt. Im allgemeinen dürfte daher, auch im Hinblick auf die meist günstige Prognose des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms, der den Patienten belastende Eingriff einer Biopsie nur in bestimmten, diagnostisch besonders schwierigen Fällen gerechtfertigt sein. (11)

HYPERGAMMAGLOBULINÄMIE: Bei ca. 50 % der Larva-Migrans-Visceralis-Patienten besteht eine Erhöhung des Serumgammaglobulinspiegels.

Quantitative Bestimmung des Serum-Proteins bei 50 Patienten ergab eine Hypalbuminämie und starke Vermehrung der Gammaglobuline der Ig E- (24), Ig G- (11) und Ig M- Fraktion (22).

Die Hypergammaglobulinämie könnte einerseits Ausdruck einer durch den Parasiten oder dessen Produkte induzierten Antikörperbildung, oder Folge einer Leberparenchymschädigung, und somit unspezifisch sein. (4)
Präzipitierende Antikörper zu den Blutgruppen A und B werden in 50 % der Fälle erwähnt und HUNTLEY et al. fanden bei 66 % einer Gruppe von 51 Larva-Migrans-Visceralis-Patienten erhöhte Isohämagglutinintiter, heterophile Antikörper und hitzestabile Antikörper bei 51 % der gleichen Gruppe.
Ascaris lumbricoides, Necator americanus, Trichinella spiralis, Dirofilaria immitis, verschiedene Bandwürmer und Trematoden haben z.T. gemeinsame antigene Eigenschaften. Ebenso bestehen Beziehungen zu einzelnen Blutgruppen. Die Infektion durch irgendeinen dieser Parasiten ruft nämlich eine Vermehrung der Blutgruppen Anti A- und Anti B-Titer hervor. Deshalb sind die Beobachtungen dieser unspezifischen Reaktionen für die Diagnose 'Viscerale-Larva-Migrans' durch Toxocara canis nicht brauchbar. (22)
Immer größere Bedeutung für die Diagnose der Hundespulwurminfektion hat daher der Nachweis spezifischer Toxocara-canis-Antikörper.
Das größte Problem besteht in der Herstellung eines artspezifischen Antigens oder Allergens zur Darstellung eines entsprechend spezifischen Antikörpers.

Über die chemische Struktur von Antigenen parasitärer Würmer ist bis heute wenig bekannt. Auch Teilextrakte aus Würmern liefern immer noch Schwierigkeiten, da man häufig im Serum eines infizierten Individuums Antikörper finden kann, die nicht nur mit den spezifischen Antigenen des betreffenden Parasiten, sondern auch mit solchen Antigenen reagieren, die man von nahe verwandten Parasitenarten gewonnen hat. Darüberhinaus sind Kreuzreaktionen zwischen ganz verschiedenen Wurmgruppen, wie z. B. Nematoden und Plathelminthen, keine Seltenheit.

Auch die Intensität der Infektion scheint eine Rolle zu spielen, zumindest gilt dies für die Parasiten, die sich im Wirt nicht vermehren können. (27)

Die heute am gebräuchlichsten Verfahren haben zur Grundlage, daß der Wirt gegenüber dem eingedrungenen Parasiten, gegenüber seinen Stoffwechselprodukten oder nach Absterben des Schmarotzers, gegen seine Zerfallsprodukte, Antikörper bildet.

Zur Anwendung kommen folgende Verfahren:

1) Intrakutantest
2) Komplementbindungsreaktion
3) Hämagglutinationstest und Flockungstest
4) Agargel-Diffusionstest
5) Direktpräzipitation von Larven in Seren
6) Fluoreszenzmikroskopischer Nachweis. (27)

Es ist anzunehmen, daß bei einer Toxocara-canis-Infektion, wie auch bei Infektionen mit anderen Nematoden, eine Reihe von aller-

gischen Reaktionen beteiligt sind.
HOGARTH-SCOTT entdeckte im Serum von Patienten, bei denen Viscerale-Larva-Migrans histologisch bestätigt werden konnte, Antikörper nicht nur gegen die exkretorischen und sekretorischen Antigene von Toxocara canis, sondern auch spezifische homozytotrophische Antikörper und eine 10 - 15fache Vermehrung der Immunglobuline vom Ig E-Typ.
Seine schematische Darstellung einer Nematode zeigt, daß sich einige ihrer antigenen Wirkungen auf unterschiedliche anatomische Regionen begrenzen, wie die exkretorisch-sekretorischen Antigene des Mundes, des Anus und des Exkretionsporus. Das auslösende Allergen für die Ig E Produktion hingegen scheint über den ganzen Parasiten verteilt.

Andere Daten lassen vermuten, daß Ig E nicht das einzige Immunglobulin ist, sondern daß die präzipitierenden Antikörper im Fluoreszenzmikroskopischen Nachweis vom Ig M- und Ig G-Typ sind. (24)

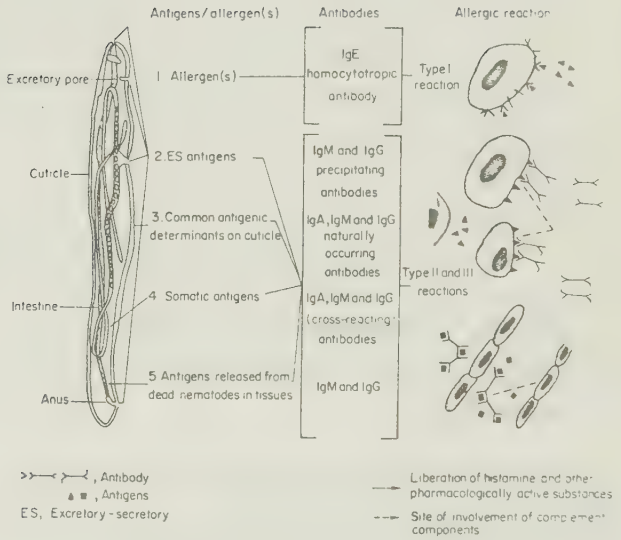


Abb. 3:

nach HOGARTH-SCOTT (24)

Schematische Darstellung einer Nematodenlarve.
Gezeigt werden links, die anatomischen Regionen der Larve, die unterschiedliche antigene Wirkungen zeigen, Mitte, die induzierte Antikörperbildung und rechts, die möglichen immunologischen Reaktionen in den Geweben.

Aus fast allen bisher geführten immunbiologischen Untersuchungen geht hervor, daß es zwar gelingt, den spezifischen Antikörpernachweis dann zu führen, wenn Versuchstiere vorher mit einem Antigen einer bestimmten Spulwurmart immunisiert wurden, dagegen gelang es nur selten, bei Infektionen mit verschiedenen Spulwurmspezies, ganz gleich welches Antigen man benutzte, eine sichere Diagnose zu stellen. (27)

Eine von LAMINA durchgeführte systematische Untersuchung über den Nachweis von Antikörpern durch die Agar-gel Präzipitation nach Ouchterlony zeigte an, daß diese Methode zwar geeignet ist, die Mehrzahl von ein oder zweimaligen Infektionen mit Toxocara canis und Ascaris lumbricoides bei Meerschweinchen nachzuweisen, sie versagt jedoch insgesamt in einem zu hohen Prozentsatz.

Bei den Untersuchungen stellte sich heraus, daß sich NaCl-Extrakte aus Spulwürmern am besten als Antigene eignen. Neben Extrakten aus adulten Würmern benutzte er NaCl-Extrakte aus Uteri von Ascaris suis. Der Uterus der Parasiten besteht zum größten Teil aus Eimaterial. Somit durfte angenommen werden, daß es Substanzen sind, die in ihrer chemischen Zusammensetzung den Larven im Mengenverhältnis der Partialantigene ähnlicher sind als andere Körperteile der Spulwürmer.
Voraussetzung für eine positive Reaktion war bei allen Antigenen ein genügend langer Zeitraum zwischen Infektion und Entnahme des Serums der Versuchstiere. Positive Reaktionsausfälle bei der Verwendung heterologer Antigene wurden hier ebenso gesehen wie nach Anwendung eines homologen Antigens.

Die Präzipitationen waren also nicht artspezifisch. Bei positivem Ausfall der Reaktion kann man also mit hoher Wahrscheinlichkeit sagen, daß eine Askariden-Infektion stattgefunden hat. Es ist jedoch nicht möglich, die infizierende Art zu bestimmen. (27) Die Sicherung einer Toxocara-canis-Infektion durch die Agar-gel Diffusion ist also durch deutliche Kreuzreaktion zwischen Toxocara canis und Ascaris lumbricoides erschwert.

S. T. FERNANDO benutzte in seinen Untersuchungen NaCl-Extrakte von infektiösen Eiern und adulten Würmern von Toxocara canis und Ascaris lumbricoides, und als zusätzliche Antigene Extrakte von adulten A. Galli und A. caninum.

Die Seren stammten von Kindern mit Larva-Migrans-Visceralis-Syndromen und von experimentell infizierten Affen (Macaca sinica).

Die Seren der Affen zeigten ein Minimum von 4 - 5 artspezifischen Antikörpern und mindestens einem gruppenspezifischen Antikörper, gemeinsam für T. canis, A. lumbricoides, A. Galli und A. caninum. Die spezifischen Antigene für Toxocara canis waren in den Ei-Extrakten enthalten, Extrakte aus adulten Toxocara canis enthielten den Askariden-spezifischen Anteil.

53 Serum-Proben von Kindern mit Larva-Migrans-Visceralis-Symptomen wurden mit den oben benutzten Antigenextrakten untersucht. Bei 10 Seren konnten zwei spezifische Präzipitin-Banden gegen Toxocara-canis-Ei-Extrakte beobachtet werden. Diese Seren zeigten auch Präzipitationen gegen Extrakte von adulten T. canis und A. lumbricoides. Die spezifischen Präzipitine gegen

T. canis Ei-Extrakte bei diesen zehn Kindern deutet laut FERNANDO auf die Möglichkeit einer Infektion mit Toxocara canis hin. (25)

Iris M. KRUPP benutzte als Antigen speziell gereinigte Proteinextrakte von Larven und adulten Toxocara canis und Ascaris suis. Als Verfahren zur immunbiologischen Diagnostik wurde der indirekte Hämagglutinationstest angewandt. Die Spezifität des Tests für Toxocara- oder Ascaris-Antikörper wurde durch Kreuzabsorption mit Ascaris- und Toxocara-Antigen erreicht. (26)

In einer zweiten Mitteilung berichtete LAMINA (28) über die Brauchbarkeit des Mikropräzipitationstests an lebenden Larven von Ascaris suis, Parascaris equorum, Toxocara canis und Toxocara cati bei experimentell infizierten Meerschweinchen. Das Prinzip dieses Nachweisverfahrens ist dabei folgendes:
In die Seren infizierter Tiere oder Menschen werden lebende Parasitenlarven gebracht. Bei positivem Ausfall der Reaktion zeigen die Parasiten besonders an den Körperöffnungen (Mund, After, Exkretionsporus) mikroskopisch sichtbare, körnig-glasige Präzipitate. Das Verfahren ist sonst mit keiner in der Mikrobiologie angewendeten Methode vergleichbar.
Welche Körpersubstanzen bei den Präzipitaten eine Rolle spielen, ist bis heute nicht bekannt.
Die Präzipitine gegen Larven der Gattung Toxocara entstehen bereits 6 Tage post infectionem und bleiben, soweit bis jetzt geprüft, bis 199 Tage p.i. bestehen. Am häufigsten haften sie am Exkretionsporus und an der Mundkapsel. Präzipitate an Ascaris suis- und Parascaris equorum-Larven konnten bei allen Seren dieser mit

Toxocara canis infizierten Versuchsgruppe nie beobachtet werden.

Die Mikropräzipitation an lebenden Larven wird für das geeignete Verfahren zur Diagnose des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms gehalten, weil es im Falle einer Infektion mit Askariden eine weitgehend abgesicherte artspezifische Diagnose zuläßt und somit allen bisher üblichen Verfahren überlegen ist.

VI. THERAPIE

Die Therapie der Toxocariasis stößt auf beträchtliche Schwierigkeiten, denn derzeit ist für diese Parasitose noch keine verläßliche spezifische Behandlungsmethode bekannt.
Leichtere Fälle benötigen keine Therapie.
ZUELZER und APT verwendeten organische Arsenpräparate in 2 Fällen, ohne Erfolg. (Oxophenarsen hydrochlorid) (Mapharsen). (4, 5)

Diäthylcarbamazin (Hetrazan, Banocide), welches bei Mäusen eine therapeutische Wirkung zeigte (die Larven in den verschiedenen Organen wurden vermindert, die Eosinophilie blieb aber ausgeprägt (29)), wird seit 1952 zur Therapie des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms verwendet. SNYDER gab 10 Patienten 3x tägl. eine Dosis von 120 mg. einen Monat lang. Die Medikation hatte keinen Effekt auf die hochgradige Eosinophilie. Andere Symptome, wie Fieber, Abgeschlagenheit, Anämie, Husten, Hepatomegalie und Hautläsionen hätten sich jedoch rapide gebessert.
Wiederum andere Autoren hätten mit Diäthylcarbamazin keine therapeutische Wirkung entdeckt, aber merkliche Schwankungen in der Zahl der Eosinophilen festgestellt. (4)

BROWN et al. entdeckten 1961 eine neue Medikamtengruppe, die bei zahlreichen parasitären Erkrankungen äußerst wirkungsvoll ist.

Thiabendazol (Mintezol) entfernt den adulten Parasiten aus dem Darm des Wirtes, verhindert die Produktion von Eiern, unterbricht die Weiterentwicklung der Larven und hemmt die Wanderung der Larven im Gewebe. (10)

Besonders bemerkenswert ist die Wirkung von Thiabendazol bei Larva Migrans der Haut. (30, 4)
Der exakte therapeutische Wirkungsmechanismus von Thiabendazol bei Parasitosen des Menschen ist jedoch nicht geklärt. Neben besagten anthelminthischen Eigenschaften könnten unspezifische pharmakologische Eigenschaften (antipyretisch, entzündungshemmend, analgetisch) für die prompte Symptomminderung nach Verabreichung von Thiabendazol bei einigen Fällen von visceraler Larva Migrans zuständig sein. (10, 30)

In besonders schweren, vor allem durch Enzephalitis, Myokarditis oder ausgedehnter Pneumonie komplizierten Fällen wird wegen ihrer entzündungshemmenden und antiallergischen Wirkung eine zusätzliche Kortikosteroidbehandlung empfohlen. (16)

VII. KASUISTIK

Patient Georg T., geb. 1914

Der Patient Georg T. hatte beruflich, nach einer Metzgerlehre abwechselnd als Metzger, Gärtner, Schlächter, Bauhilfsarbeiter und seit 1956 als Landwirt auf eigenem Hof gearbeitet. Seit seiner Kindheit hatte er häufigen Kontakt mit Hunden.
Seit 1966 war er leistungsunfähig und hatte seinen Hof verpachtet.

Bereits 1964 bemerkte der Patient, daß er ständig müde und abgeschlagen war. Da er außerdem einen ständigen Druckschmerz in der Leber verspürte und rezidivierende Gelenkschmerzen hatte, die mit einer Schwellung und Rötung der Hand-, Schulter-, Knie- und Hüftgelenke einherging, suchte er seinen Hausarzt auf. Etwa zur gleichen Zeit kam ein chronischer Husten mit viel Auswurf hinzu.
Von seinem Hausarzt wurde er wegen dieser Beschwerden, insbesondere der Gelenkschmerzen, mit Kortikosteroiden behandelt.

Bei einem Aufenthalt im Krankenhaus Perlach Mitte 1967 waren bei einer Thoraxübersichtsaufnahme rechtsseitig parahilär vergrößerte Lymphknoten aufgefallen. Anhand einer Leberblindpunktion wurde der Verdacht auf Tuberkulose oder Morbus Boeck geäußert. Deshalb wurde er zusätzlich mit Tuberculostatica (Streptomycin, INH) behandelt.

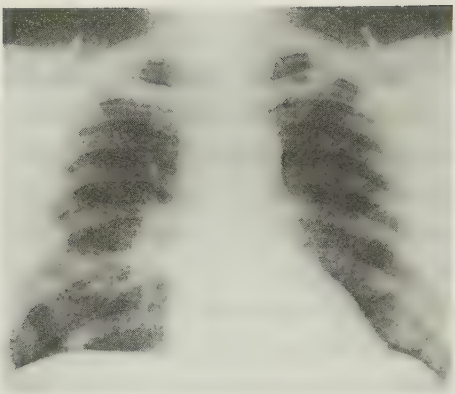


Abb. 4:

Thoraxübersichtsaufnahme des Pat. Georg T. aus dem Jahre 1967:

Rechtsseitige Vergrößerung des Hilus mit annähernd polycyclischer Begrenzung als Ausdruck einer Lymphknotenvergrößerung.

Anschließend wurde im Krankenhaus Rechts der Isar eine Bronchoskopie und Mediastinoskopie durchgeführt, die die bei der Voruntersuchung differentialdiagnostisch erwogene Diagnose 'Morbus Boeck' bestätigte.

Anfang 1968 konnte man anhand von weiteren Thoraxübersichtsaufnahmen, die im Krankenhaus Kempfenhausen gemacht wurden, eine deutliche Verkleinerung des Hiluspaketes rechts feststellen. Auch die BKS war von 24/54 auf 14/20 rückläufig, ebenso die Gammaglobuline von 28 % auf 18 %.

Eine erneute Leberblindpunktion zeigte diesmal eindeutige klassische Epitheloidzellknötchen mit mehrkernigen Riesenzellen vom Langhansschen Typ, so daß damals die Diagnose Morbus Boeck als endgültig gesichert angesehen wurde.
Zu jener Zeit, wie schon in vorausgegangenen Untersuchungen, fiel eine Eosinophilie von 20 % auf.

Bei einem Aufenthalt im Krankenhaus Gauting im Februar 1968 fand man bei mehrmals deutlich positiven Tuberkulintestungen ein säurefestes Stäbchen im Auswurf. Andererseits sprach das Auftreten von großen, roten, etwas schmerzhaften Knoten an beiden Unterschenkeln und Unterarmen, die wohl einem Erythema nodosum entsprachen, ebenso wie die immer wieder geschilderten Arthralgien für die Diagnose Morbus Boeck.

Im Dezember 1968 waren die Eosinophilen auf 59 % angestiegen, bei einer gleichzeitigen Leukozytose von 12 350. Eine 13wöchige stationäre Beobachtung Anfang 1969 im Krankenhaus Schwabing konnte zu keiner weiteren Klärung der Eosinophilie beitragen.

Im Februar 1970 wurde der Patient in die Medizinische Klinik der Universität München eingewiesen. Bei der Untersuchung am 3. 2. 1970 imponierten über beiden Lungen bronchitische, sowie vereinzelt trockene Rasselgeräusche.

Eine Thoraxübersichtsaufnahme war zunächst nicht auffallend, insbesondere im Hinblick auf die Hiluskonfiguration. Eine Kontrollaufnahme zwei Monate später ließ den Verdacht aufkommen, daß der Hilus rechtsseitig wieder etwas an Größe zugenommen hatte.

Eine schon 1969 vorgenommene Lungenfunktionsprüfung erbrachte eine mittelstarke, obstruktive Ventilationsstörung, die ganz überwiegend das Exspirium betraf, im Sinne einer asthmoiden Bronchitis. Blutgasanalytisch bestanden keine Auffälligkeiten. Die Leber war gut handbreit unter dem rechten Rippenbogen, vergrößert, konsistenzvermehrt, mit glattem Rand palpabel.

Ebenso war die Milz deutlich drei Finger unter dem linken Rippenbogen zu tasten.

Die Leberblindpunktion erbrachte wiederum eine epitheloidzellige granulomatöse Hepatitis, zusammen mit einer geringen aggressiven Hepatitis mit Fibrose. An humoralen Befunden war eine bei der Aufnahme und auch bei weiteren Kontrollen gefundene normale BKS von 5/17, normale Transaminasen sowie eine unauffällige alkalische Phosphatase erwähnenswert. Auch die Elektrophorese war nicht pathologisch verändert.

Auffallend war wieder das zelluläre Blutbild mit 16 500 Leukozyten, davon 63 % Eosinophile, 11 % Lymphozyten und 3 % Basophile. Die extreme Eosinophilie war während des mehrmonatigen stationären Aufenthaltes unverändert vorhanden. Die absoluten Eosinophilenzahlen bewegten sich zwischen 6 000 und 12 000 pro cmm.

Zur Abklärung des Morbus Boeck bzw. einer Tuberkulose wurde der Tine-Test durchgeführt. Er war deutlich positiv. Das entspricht etwa einer positiven Reaktion bei 5 TE (Standard-alt-tuberkulin-einheiten).
Bei einem Morbus Boeck müßte in 77 % der Fälle eine Tuberkulinreaktion negativ ausfallen, in 23 % sollen jedoch schon bei einer Verdünnung von 1/1 000, entsprechend 10 TE, positive Reaktionen festgestellt werden können.

Mehrfache Sputumuntersuchungen auf säurefeste Stäbchen sowie Kulturen waren immer negativ.

Zur Abklärung der Eosinophilie wurde zunächst nach einer Parasitose gesucht. Hierfür wurde Serum zu Herrn Priv. Doz. Lamina an der T.H. Freising gesandt. Er fand eine positive Reaktion durch Agargelpräzipitation mit Ascaris Vollantigen. Seine Beurteilung lautete: "Demnach ist wahrscheinlich, daß bei Ihrem Patienten eine Infektion mit Ascaris-suis-Larven vorliegt, die nicht das adulte Stadium erreichen brauchen, oder es liegt lediglich eine Allergie gegen diese Spulwurmart vor, die bei Metzgern sehr verbreitet ist und mit ähnlich hoher über längere Zeit anhaltender Eosinophilie einhergeht."

Eine fraktionierte Dünndarmpassage einschließlich einer Spätkontrolle mit Darstellung des Kolons ergab keinen Anhalt für Ascariden.

Eine Piperazin-Behandlung, worauf Ascariden und, wenn auch fraglich, Ascariden-Larven ansprechen sollen, hatte keinen Effekt auf die excessive Eosinphilie.

Aus dem Duodenalsaft konnten Lamblien-'zysten' (Giardia intestinalis) nachgewiesen werden. Eine Behandlung mit Clont hatte ebenfalls keinen durchschlagenden Erfolg.

Eine Sternalpunktion zeigte die excessive Eosinophilie ohne irgendein Anzeichen für Hämoblastose oder andere Systemerkrankungen.

Auch eine Beckenkammbiopsie konnte im Knochenschnitt eine vorwiegende, deutlich eosinophile Proliferationssteigerung der mäßig links verschobenen Granulopoese nachweisen, darüberhinaus aber auch eine deutliche chronisch-hyperergische Entzündungsreaktion an den Gefäßen, mit ausgesprochenen Wandverquellungen von arteriellen Kapillaren, ausgeprägter Proliferation von Plasmazellen und Mastzellen.

Differentialdiagnostisch ließe dies schwere, chronisch hyperergische Entzündungsbild in erster Linie an das Vorliegen einer Tuberkulose denken.

Bei der Muskelbiopsie aus dem re. M. Tibialis ant. fand sich kein wesentlicher Umbau des Muskels.
Der Muskelfaserdurchmesser war etwas unregelmäßiger als normal, auffallend eine stellenweise betonte interstitielle Zellvermehrung, manchmal mit einer Anhäufung von 10 - 12 Kernen. Innerhalb der Fasern fand man relativ häufig ein bis mehrere zentralständige Kerne mit nur spärlichen degenerativen Erscheinungen. Eine kleinere Arteriole war thrombotisch verschlossen, sonst an den Gefässen kein krankhafter Befund. Die Beurteilung lautete ausgeprägte interstitielle Myositis, keine Epitheloidzellknötchen.

Über Ostern 1970 wurde der Patient vorübergehend aus der stationären Behandlung entlassen.
Nach Hause zurückgekehrt, erlitt er am 3.4. bei mäßiger Belastung des rechten Armes einen Bizepssehnenabriß, der am 10.4. operativ versorgt wurde. Die Histologie aus der Bizepssehne ergab Sehnengewebe mit zystischer Degeneration bei mäßiger chronischer Tendovaginitis. Eventuell ist dieser Abriß auf die seit 1964 durchgeführte Kortikoidmedikation zurückzuführen. Am 20.4. wurde der Patient nach Hause entlassen.

Vom 11.1.1971 bis 1.4.1971 wurde der Patient erneut zur stationären Behandlung aufgenommen.
Er klagte wiederum über bronchitische Beschwerden, Gelenkschmerzen, vorwiegend das linke Schultergelenk betreffend, Schmerzen in der Oberbauchmitte vorwiegend beim Bücken und über allgemeine Müdigkeit und Abgeschlagenheit.

Bei der Untersuchung hörte man über beiden Lungen grob- bis mittelblasige Rasselgeräusche. Die Thoraxübersichtsaufnahme zeigte lediglich eine etwas zentral-betonte Lungengefäßzeichnung. Einen Anhalt für frische Infiltrate oder Ergußbildung konnte sie nicht erbringen.

Mehrfache Sputumuntersuchungen erbrachten Keime der Proteusgruppe, Pneumokokken, Klebselliagruppe und Haemophilus influenzae. Säurefeste Stäbchen konnten niemals nachgewiesen werden, weder mikroskopisch noch in der Kultur.

Die Leber war immer noch gut handbreit, also etwa mit einer Gesamtbreite von 10 cm unter dem rechten Rippenbogen, mit derber Konsistenz tastbar.

In der Blutchemie war jedoch niemals ein Anhalt für aktive entzündliche oder floride nekrotisierende Vorgänge in der Leber nachweisbar.
Die Milz war ebenso unverändert konsistenzvermehrt 1 Querfinger unter dem linken Rippenbogen palpabel, die Milzscintigraphie bestätigte eine mäßige Milzvergrößerung.
Zur Abklärung der Hepatosplenomegalie wurde diesmal eine Laparoskopie durchgeführt. Hierbei war die Milz nicht einsehbar.
An der Leber fiel eine gehöckerte Oberfläche auf, so daß schon makroskopisch ein Verdacht auf einen cirrhotischen Umbau ausgesprochen werden mußte. Zusätzlich sah man zahlreiche, stecknadelkopfgroße, weißliche Infiltrate auf der Oberfläche des rechten und linken Leberlappens. Laparoskopisch sah man außerdem auf der Oberfläche des rechten Leberlappens ein kirschgroßes gekammertes, zystisches Gebilde, welches am ehesten als Lymphangiom gedeutet werden mußte. Um ein Hämangiom auszuschließen, wurde nach der Laparoskopie eine Kontrastmittelfüllung der Arteria Hepatica durchgeführt. Hierbei ergab sich kein Anhalt für ein Hämangiom oder für eine tumortypische Gefäßanreicherung.

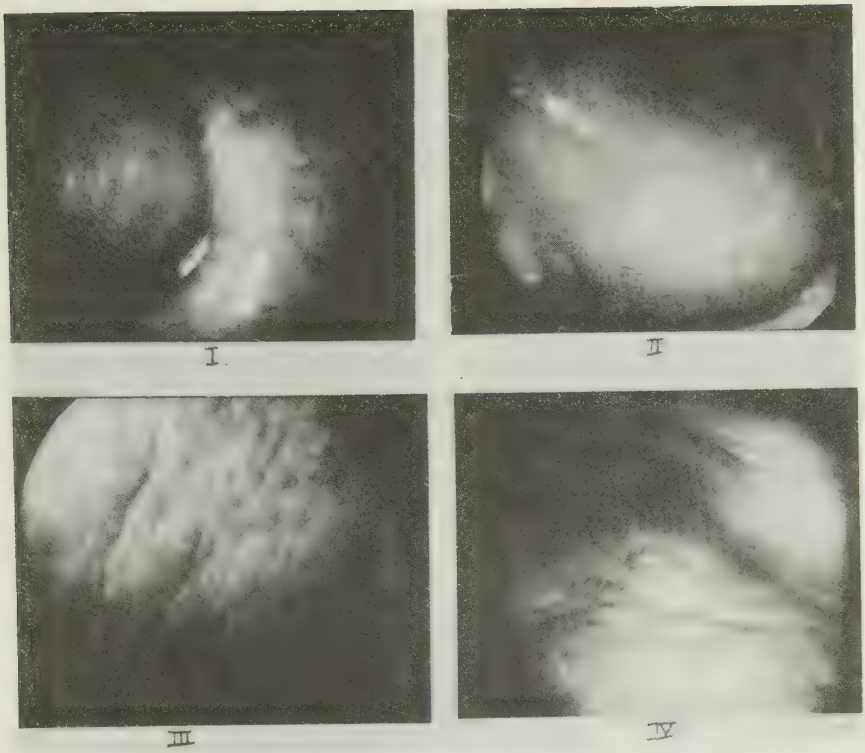


Abb. 5:

Laparoskopische Aufnahmen des Patienten Georg T.
aus dem Jahr 1971:

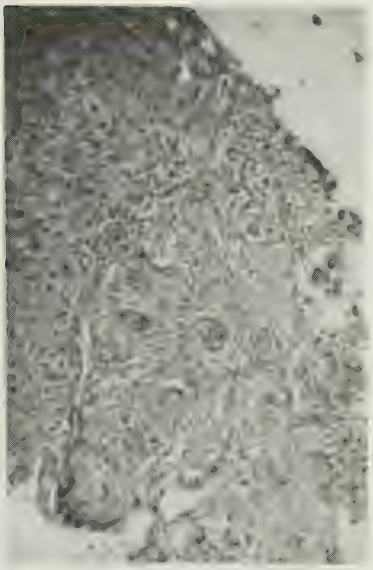
I, II, III – An der Oberfläche der Leber fiel eine gehöckerte Oberfläche auf, so daß schon makroskopisch ein Verdacht auf einen cirrhotischen Umbau ausgesprochen werden mußte.
Zusätzlich sah man zahlreiche, stecknadelkopfgroße, weißliche Infiltrate auf der Oberfläche beider Leberlappen.

IV – Laparoskopisch sah man außerdem auf der Oberfläche des rechten Leberlappens ein kirschgroßes, gekammertes, zystisches Gebilde, welches am ehesten als Lymphangiom gedeutet werden mußte.

Zwei gezielte Leberpunktate wiesen nun auch auf die bisher nicht bekannte Lebercirrhose hin. Daneben fanden sich wiederum epitheloidzellige Granulome mit Riesenzellen vom Langhanstyp.
Da wiederum epitheloidzellige Granulome nachgewiesen werden konnten und die Leukozyten, die sich um 15 000 - 19 000 bewegten, im peripheren Blutbild ca. 60 - 70 % Eosinophile ergaben, mußten die parasitologischen Befunde aus dem Jahr 1970 überprüft werden. Diesmal konnte LAMINA neben einem wiederum positiven Ascaristiter eine positive Agargel-Präzipitation nach Ouchterlony mit Toxocara-canis-Vollantigen nachweisen.
Außerdem war die Direktpräzipitation an lebenden Toxocara-canis-Larven positiv.
In der Beurteilung weist LAMINA auf die Möglichkeit einer noch aktiven Larva-Migrans-Visceralis-Infektion hin, die von Toxocara-canis-Würmern abstammt.

Anhand des klinischen Bildes, der Patient hatte eine Hepatosplenomegalie, hochgradige Eosinophilie, Leukocytose, Hypergammaglobulinämie und bronchitische Beschwerden, besteht die Möglichkeit, daß bei diesem Patienten die Toxocara-canis-Infektion, der Patient war Metzger, hatte eine kleine Landwirtschaft und hielt Hunde, bereits im Jahre 1964 - 65 stattfand. Bis zu diesem Zeitpunkt geht seine Anamnese, mit ähnlichen Beschwerden und Befunden, zurück.

Die granulomatöse Hepatitis scheint über den ganzen Zeitraum bis 1971 durch eine hyperergische Reaktion auf die Larva Migrans unterhalten worden zu sein.



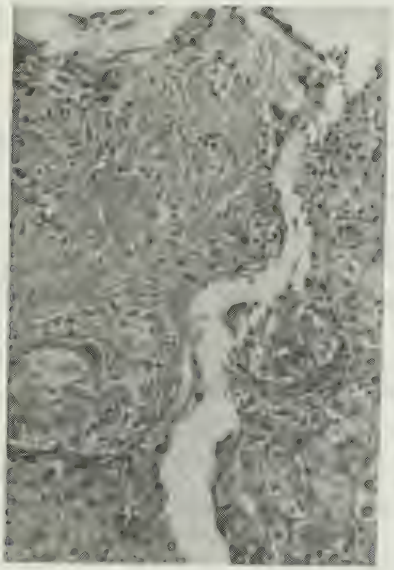


Abb. 6 a)

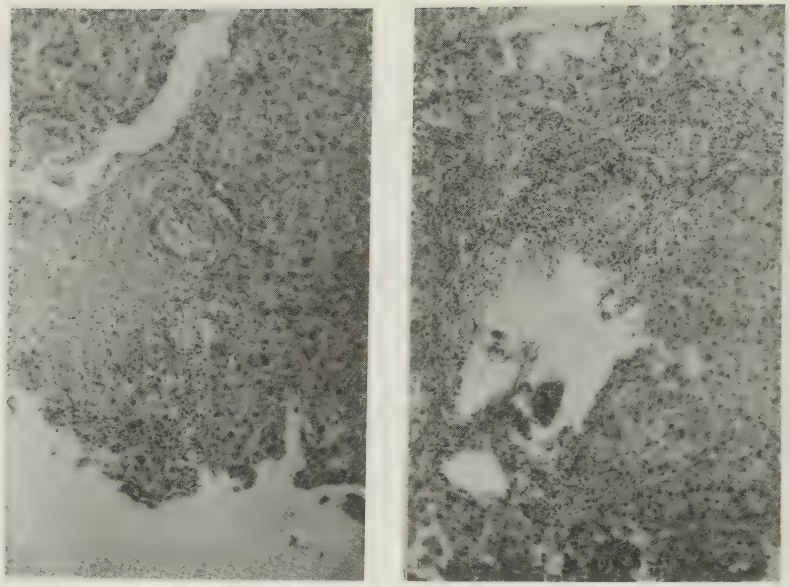


Abb. 6 b)

Abb. 6 a) und 6 b):

Histologische Schnitte zweier gezielter Leberpunktate des Patienten Georg T. aus dem Jahr 1971:

(Für die Überlassung der Präparate sind wir Herrn Prof. Dr. Schauer vom Pathologischen Institut der Universität München zu Dank verpflichtet.)

Mikroskopischer Befund v. 15.2.1971 (Pathologisches Institut der Universität München, Dr. Meister):

Die Organarchitektur ist aufgehoben, Bindegewebszüge unterteilen unregelmäßig angeordnete hepatozelluläre Bezirke, die im allgemeinen gut abgegrenzt sind vom entzündlich verändertem Gewebe.

Neben Lymphozyten sieht man gelegentlich epitheloidzellige Granulome mit Langhansschen-Riesenzellen und Verschwielung, jedoch ohne Nekrose. Geringe Kupferzellwucherungen, gelegentlich kleine reticulo-histozytäre Herde im Parenchym. Im Bereich der Granulome vereinzelt geringe Mengen Hämosiderin.

Diagnose: Lebercirrhose mit entzündlicher Aktivität und epitheloidzelligen Granulomen

Nebenher hatte der Patient einen erheblichen Alkohol-abusus getrieben und auf diese Art wahrscheinlich eine alkoholische Lebercirrhose erworben.

Zur Abklärung der geklagten rheumatischen Beschwerden wurde das Schultergelenk linksseitig geröntgt. Hier fand man keinen Anhalt für eine Periarthritis humero-scapularis. Sämtliche Rheumafaktoren waren negativ. Die Beschwerden gingen auf Tanderil und Amuno-Zäpfchen zurück.

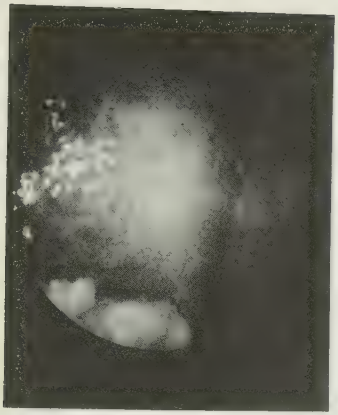
Zur Therapie der Toxocara-canis-Infektion wurde ein 5 Tage andauernder Behandlungsversuch mit Mintezol Tabletten (Thiabendazol) unternommen. Sieben Tage nach der Mintezol Kur waren immer noch 70 % reifzellige Eosinophile im Blutbild nachweisbar und die übrigen klinischen Befunde waren unverändert.

Um eine hyperergische Reaktion auf die Larva-Migrans-Infektion und damit eine Antigen-Antikörperreaktion zu hemmen, wurde die Gabe von Imurek 100 mg tägl. für ein halbes Jahr empfohlen. Nach DAMESHEK zeigt sich im Tierversuch nach Gabe von 6-Mercaptopurin eine Hemmung der Antikörperproduktion, und es läßt sich damit der Nachweis erbringen, daß antigenstimulierte Lymphozyten gegen 6-Mercaptopurin besonders empfindlich sind. Die Imurek-Therapie wurde auch mit Hinsicht auf eine mögliche Augenbeteiligung bei Larva-Migrans-Visceralis durchgeführt, die auch nach mehrjährigen erscheinungsfreien Intervallen noch eintreten kann. Der lange Verlauf der Krankheit konnte in diesem Fall auf diese Möglichkeit hindeuten.

Nach diesem halben Jahr wurde der Patient im November 1971 erneut stationär aufgenommen. Er litt weiterhin unter Husten, Auswurf, Schmerzen in der Lebergegend, vor allem bei Genuß von fetthaltigen Speisen und Alkohol, und den seit Jahren bestehenden Schmerzen in den Gelenken, besonders bei Belastung. Der Patient klagte außerdem über Magenbeschwerden, Stechen in der Herzgegend bei Belastung und Herzjagen. Seit einiger Zeit habe er auch starke Schmerzen im Bereich der Sprunggelenke, die rechts, beim Gehen, bis zum Oberschenkel ausstrahlten. Außerdem klagte er über einen Sensibilitätsverlust in beiden Füßen.

Der Lungenauskultationsbefund und die Lebergröße waren im Vergleich zur letzten stationären Aufnahme unverändert. Wegen der weiterhin unverändert bestehenden enormen Eosinophilie wurde erneut Serum zur Kontrolle nach Freising gesandt. Im Gegensatz zur letzten Untersuchung vom 26.1.71 war die Agargelpräzipitation mit Toxocara-canis-Vollantigen jetzt nur noch schwach positiv und insbesondere die Direktpräzipitation an lebenden Toxocara-canis-Larven negativ.

Laparoskopie und Leberhistologie ergaben diesmal das Bild einer Cirrhose mit geringer Verfettung und unspezifischer Entzündung. Granulome waren histologisch nicht mehr nachweisbar.



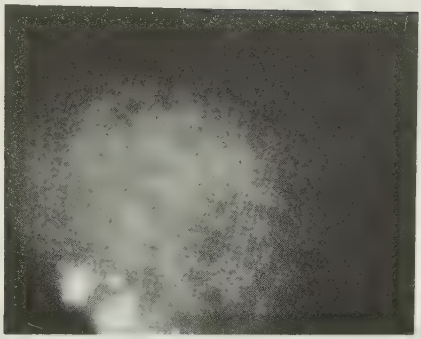


Abb. 7:

Laparaskopieaufnahmen des Patienten Georg T. vom November 1971:

Laparoskopiebericht:

Fibröse Verwachsungen der Oberfläche des rechten Leberlappens mit der vorderen Bauchwand, deshalb Oberfläche nicht einsehbar.
Linsen bis ziersteckнadelkopfgroße, dunkelbraune Parenchyminseln, eingescheidet in schmalsträngiges Bindegewebe.
Zusätzlich keine feinfleckige, weißliche Fleckung sichtbar.

Diagnose: Lebercirrhose

Das Makroskopische Fehlen der weißen Flecken wurde durch die Histologie bestätigt; keine Granulome mehr.

Abb. 8:

Der Patient Georg T.

Die Lebergrenzen und unterer Milzpol sind angezeichnet.

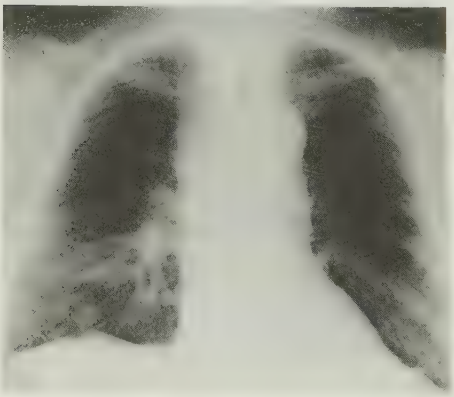


Abb. 9:

Röntgenaufnahmen des Thorax (1974) zeigten eine Verbreiterung des oberen Mediastinums mit bogiger Vorwölbung nach rechts. Die Hili waren beiderseits betont, rechts mehr als links, Lungenemphysem.

Am 16. 10. 1974 wurde der Patient wiederum in die Medizinische Klinik der Universität München eingewiesen, wegen zunehmender Atemnot sowie seit etwa 2 Jahren auftretender Nierenkoliken und Hämaturie.
Die klinischen Untersuchungen zeigten einen 60jährigen adipösen Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit Struma diffusa Grad III, deutlichem Stridor, Akrozyanose und geringgradigen Prätibialödemen. Die Leber war unverändert vergrößert und mit einer Leberhöhe von 24 cm leicht druckschmerzhaft.
Die BKS war 23/48, das rote Blutbild unauffällig.
Die Leukozyten lagen bei 5 700, hiervon 42 - 50 % eosinophile Granulozyten, 20 % Lymphozyten.
Das Gesamteiweiß war auf 9, 0 g % erhöht, die Gammaglobuline auf auf 23 rel % vermehrt.

Agargelpräzipitation mit Toxocara-canis-Vollantigen und Direktpräzipitation an lebenden Toxocara-canis-Larven waren diesmal wieder positiv.

Röntgenaufnahmen des Thorax zeigten bei unverändertem Auskultationsbefund (bds. basal trockene Rasselgeräusche) eine Verbreiterung des oberen Mediastinums mit bogiger Vorwölbung nach rechts, die Hili waren beiderseits betont, Lungenemphysem.

Das Lungenszintigramm gab Hinweise auf eine obstruktive Lungenerkrankung, jedoch ergab sich kein für eine Bronchusstenose, z. B. infolge eines Tumors, sprechender Befund.

Aufgrund des verdächtigen Röntgenbefundes wurde in Gauting eine Bronchoskopie mit Probepunktion durchgeführt. Bei der Bronchoskopie konnte keine Stenose oder verdächtige Schleimhautveränderung festgestellt werden. Die histologische Beurteilung der aus dem rechten und linken Oberlappenbronchus entnommenen Gewebsproben ergaben keinen Nachweis für Malignität, vielmehr wurden epitheloidzellige Granulome im Bereich der linksseitigen Oberlappenbronchusschleimhaut gefunden, vereinbar mit einer Sarkoidose.

Bei den Nierenwerten war gegenüber früheren Untersuchungen das Serum-Kreatinin von 1,38 mg % am 12.1.71 und 0,95 mg % am 9.11.71, 1974 auf 2,7 mg % erhöht.
Die Kreatinin-Clearance war auf 43 ml eingeschränkt.
Der Patient hatte eine Erythrozyturie wechselnden Ausmaßes, und es konnten reichlich Urate im Urinstatus nachgewiesen werden.
Die Harnsäurekonzentration im Serum war auf 8,9 mg % erhöht.
Der Urin war bei dreimaliger bakteriologischer Kontrolle keimfrei.
Die Proteinurie betrug 1,36 g/24 Std. .

Ein Infusionsurogramm ergab einen zystischen-tumorösen Befund am kaudo-lateralem Pol der rechten Niere und geringe postentzündliche Veränderungen, links stärker ausgeprägt als rechts. Es war kein eindeutiger Nachweis für Konkremente vorhanden. Die selektive Renovasographie ließ bei beiden Nieren in der Kontur stark unregelmäßige Nierenparenchymgrenzen erkennen, die zahlreiche kleinfleckige Auflockerungen aufwiesen, ohne daß signifikante Gefäßaufspreizungen nachweisbar waren. Der Parenchymsaum war beiderseits schon erheblich rarefiziert, so daß die Aa. arcuatae weitgehend vermindert waren. Der Befund wurde als Zystennieren gedeutet.

Inwieweit die Veränderungen der Nieren auf eine chronisch-hyperergische Reaktion auf eine Toxocara-canis-Infektion zurückgeführt werden kann, muß in Frage gestellt werden. Genauere bioptische und histologische Untersuchungen der Nieren konnten mit Rücksicht auf die schon eingeschränkte Nierenfunktion mit Erhöhung des Serum-Kreatinins nicht durchgeführt werden.

1978 wurde der Patient Georg T. erneut wegen Übelkeit, Erbrechen und deutlicher Verschlechterung der Nierenfunktion stationär eingewiesen. (Kreatinin im März '78 2,3 mg %, im Juli 4,2 mg %)
Er wurde an der Urologischen Abteilung, München-Harlaching, mittels Ureterotomie rechts bzw. Pyelo-Nephrektomie links wegen Nephrocalcinose beidseits behandelt.
Es bestand immer noch eine beträchtliche Hepatomegalie, (5 Querfinger unter dem rechten Rippenbogen) Bronchitis mit obstruktiver Komponente. Die Thoraxübersichtsaufnahmen zeigten keinen verbreiterten Mediastinalschatten mehr, im Vergleich zu Aufnahmen von 1974, und der Hilus rechts war nicht mehr vergrößert. Kein Anhalt für Erguß und keine pulmonalen Stauungszeichen.

Postoperative Nierenleeraufnahmen zeigten die Nierenschatten, soweit abgrenzbar bds. an der unteren Grenze der Norm.
Die Eosinophilie war mit Werten von 8 bis 27 % deutlich zurückgebildet.
Larva Migrans und Askaridenserologie waren negativ. Die erneute Myelotomie am Beckenkamm zeigte ausgeprägte entzündliche Knochenmarksveränderungen, ohne wesentliche Änderungen im Vergleich zur Beckenkammbiopsie vor ca. 10 Jahren. Die Veränderungen in der Knochenbiopsie waren nicht endgültig einzuordnen.

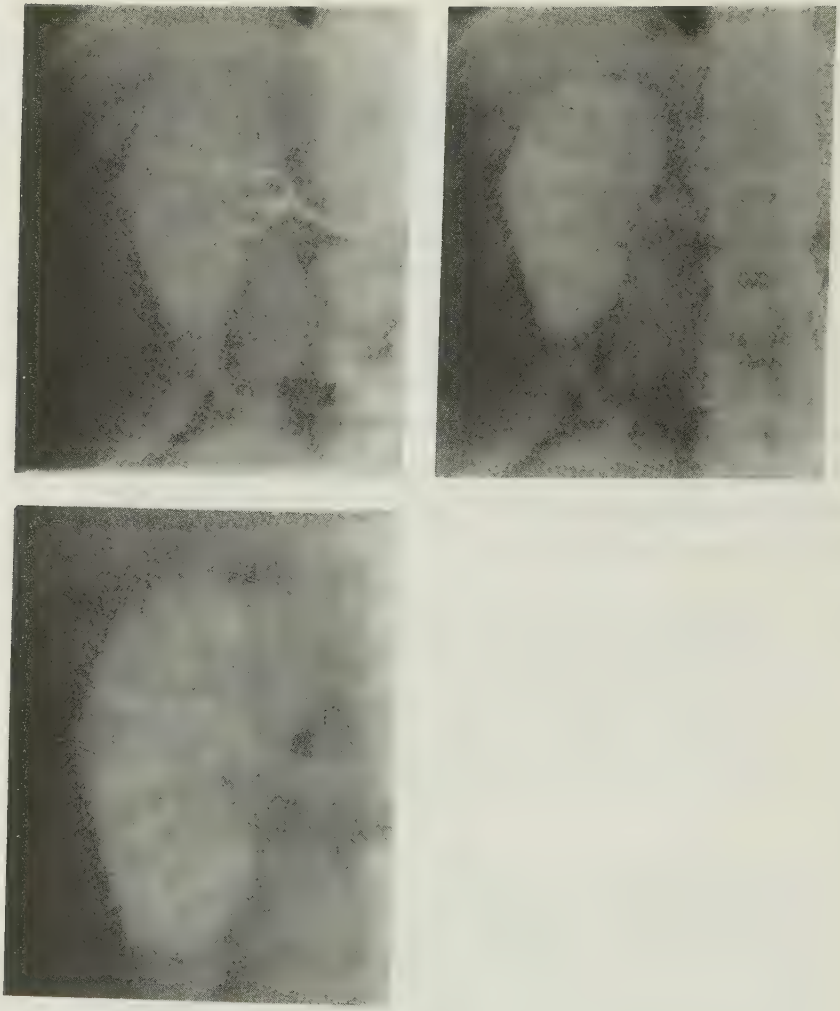


Abb. 10 a):

Renovasographie des Patienten Georg T.

aus dem Jahr 1974, re. Niere

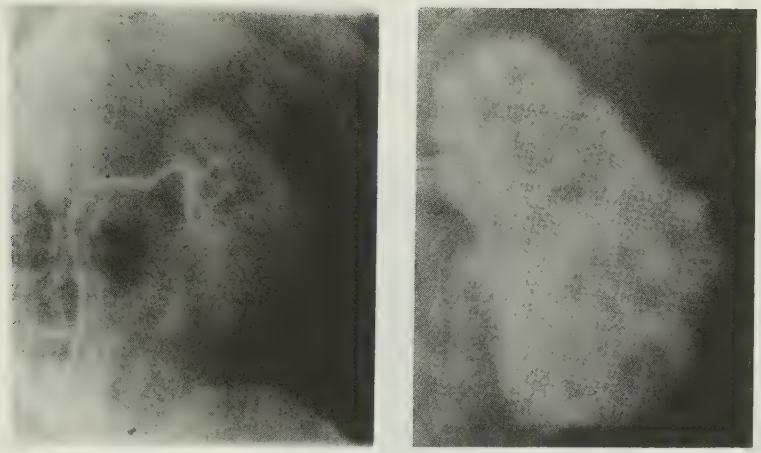


Abb. 10 b):

Renovasographie des Patienten Georg T.

aus dem Jahr 1974, li. Niere

Abb. 10 a) und 10 b):

Die selektive Renovasographie ließ bei beiden Nieren in der Kontur stark unregelmäßige Parenchymgrenzen erkennen, die zahlreiche kleinfleckige Auflockerungen aufwiesen, ohne daß signifikante Gefäßaufspreizungen nachweisbar waren.
Der Parenchymsaum war beiderseits schon erheblich vermindert, so daß die Aa. arcuatae weitgehend rarefiziert waren. Der Befund wurde als Zystennieren gedeutet.

Es besteht die Möglichkeit, daß sie zum Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom gehören, im Sinne einer Gefäßbeteiligung, da auch die Nierengefäße Veränderungen aufwiesen. Bei der Freilegung der Niere zur Entsteinung gab sich kein Anhalt für den 1974 ausgesprochenen Verdacht einer Zystenniere.

Abb. 11:

Thoraxübersichtsaufnahme des Patienten Georg T.

aus dem Jahr 1978:

Kein verbreiteter Mediastinalschatten mehr, im Vergleich zu Aufnahmen von 1974. Hilus re. noch betont, kein Anhalt für Erguß oder pulmonale Stauungszeichen.

VIII. DIFFERENTIAL-DIAGNOSE

Hauptsymptome des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms sind:

a) hochgradige, chronische Eosinophilie,
b) pulmonale Infiltration, begleitet von
c) granulomatösen Veränderungen der Leber mit Hepatomegalie.

Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Erkrankung gegen Krankheitsbilder mit ausgeprägter Eosinophilie und gegen solche mit epitheloidzelligen Granulomen abzugrenzen.

a) Eine Eosinophilie des peripheren Blutes wird allgemein in zwei Kategorien eingeteilt. 10 - 40 % als mittelgradige, und über 40 % als hochgradige Eosinophilie.
Die Ursache der Eosinophilie muß durch Anamnese, klinische Untersuchungen und Laborauswertungen geklärt werden. Meist liegen allergisch-hyperergische Reaktionen oder Autoimmunprozesse zugrunde.
Zur Differentialdiagnose gehören (14):
Familiäre Eosinophilie
Morbus Hodgkin
Hämolytisch-urämisches Syndrom
Myeloproliferative Störungen
Kollagenkrankheiten
Reaktionen nach Bestrahlung
Eosinophilie durch Arzneimittel oder andere Allergene
Flüchtiges eosinophiles Lungeninfiltrat
Parasitäre Infektionen

Eine hochgradige Eosinophilie könnte auch auf eine Eosinophilen-Leukämie zurückzuführen sein. Infektionen mit Parasiten können oft asymptomatisch sein und rufen eine mittel- bis hochgradige Eosinophilie hervor. Auch wenn keine Wurmeier oder Parasiten im Stuhl gefunden werden, sollte nach parasitären Ursachen geforscht werden, z. B. Infektionen mit Toxocara canis.

b) Das flüchtige eosinophile Lungeninfiltrat ist durch seine Flüchtigkeit und die Eosinophilie gekennzeichnet. Definitionsgemäß darf es nicht länger als 10 - 14 Tage bestehen und muß mit einer, meist mittelgradigen Bluteosinophilie einhergehen. Wahrscheinlich wird es durch eine allergische Reaktion in den Alveolen mit verschiedenen Ursachen, wie Würmer (Ascaris lumbricoides, Toxocara canis, Taenia saginata, Trichiuris trichiura, Ancyclostoma duodenale), Pollen, Asthma bronchiale, Medikamente (Antibiotika, PAS, Sulfonamide) und andere exogene Allergene ausgelöst.
Klinische Symptome bestehen fast nie, die Infiltrate sind meist Zufallsbefunde bei Röntgen-Reihenuntersuchungen. Der physikalische Befunde ist meist negativ.
Eine Form der Erkrankung entspricht in der Symptomatologie der oben erwähnten Erkrankung, mit der Ausnahme, daß das Lungeninfiltrat länger bestehen bleibt und die Erkrankung insgesamt schwerer verläuft, mit Fieber, Husten, Atemnot.
Die Ätiologie ist ungeklärt.
Die tropische pulmonale Eosinophilie kommt in Südasien, Nordafrika und Südamerika, übereinstimmend mit dem Verbreitungsgebiet der Wuchereria bancrofti vor. Aller Wahrscheinlichkeit ist sie Folge einer Infektion mit Mikrofilarien. Die Übertragung erfolgt durch Mückenstiche der Gattung Aedes, Culex und Anopheles.

Die Erkrankung kommt vorwiegend beim jugendlichen Erwachsenen vor und ist dem Bild des Asthma bronchiale sehr ähnlich. Es wird geprägt durch Hustenattacken, anfallsweise Atemnot und Auswurf von wenig zähem, gelegentlich blutig tingiertem Schleim. Der Auskultationsbefund entspricht dem des Asthma bronchiale. Selten besteht Fieber, Leber und Lymphknoten können vergrößert sein. Röntgenologisch zeigen sich in beiden Lungen kleine, diffus und gleichmäßig verteilte Fleckschatten. Pathologisch-anatomisch lassen sich in der Lunge, Leber und Lymphknoten kleine blassgelbliche Knötchen nachweisen. Mikroskopisch sind die terminalen Luftwege und Alveolen mit einem von reichlich Eosinophilen durchsetztem Exsudat gefüllt. In der Umgebung findet sich eine entzündliche Reaktion, gelegentlich mit Riesenzellen und mit Mikrofilarien in den Knötchen.

Die Eosinophilie bei Asthma bronchiale ist in der Regel mit den Symptomen des Asthma bronchiale kombiniert, wie anfallsweise Atemnot und erschwerte Exspiration. Im Blutbild ist eine höchstens mittelgradige und nie so ausgeprägte Eosinophilie wie bei dem Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom zu beobachten. Ursache dafür ist eine Überempfindlichkeit auf exogene oder endogene Allergene.

Zu den Erkrankungen, die bei uns vorkommen und mit einer hochgradigen Eosinophilie einhergehen, gehört die Trichinose. Sie beginnt mit Durchfällen, Erbrechen, Bauchschmerzen. Nach einer Woche kommt es zu Fieber, Muskelschmerzen mit teilweisem Gesichtsödem. Die Trichinenlarven siedeln sich am häufigsten in der Zwerchfell-, Brust-, Arm- und Beinmuskulatur ab.

Die hochgradige Eosinophilie tritt im Stadium der Invasion der Larven in die Muskulatur auf. Aufgrund der kurzen Vorgeschichte der Muskelschmerzen und serologischen Nachweise, das sind Komplementbindungsreaktion, Präzipitinreaktion sowie Hauttest oder durch den histologischen Nachweis der Larven in der Muskulatur, ist die Erkrankung vom Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom abzutrennen.

Die Periarteriitis nodosa ist eine Systemerkrankung aus dem Formenkreis der Kollagenosen mit einer abakteriellen Entzündung der kleinen Arterien und Arteriolen. Die Symptomatologie umfaßt rezidivierende Arthralgien, subfebrile bis septische Temperaturen, Gewichtsabnahme und allergische Erscheinungen, wie Asthma, Urticaria oder Medikamentallergie.

Bei Betroffensein der abdominellen Gefäße kommt es zu krampfartigen Schmerzen im Abdomen, Erbrechen und blutigen Durchfällen durch die Veränderungen der Darmwandarterien, gelegentlich auch zu einem Ileus durch Mesenterialinfarkte.
10 % der Patienten haben eine Splenomegalie und z. T. zeigt sich eine Leberbeteiligung mit Transaminasenerhöhung und dem histologischen Bild der chronischen interstitialen Hepatitis und perivasculären Entzündungsherden.
Bei einer entzündlichen Mitbeteiligung der Coronarien oder einer Hypertonie stellen sich Angina pectoris, Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz ein.
Zum Bild der Periateriitis nodosa gehören bei 70 - 90 % der Patienten renale Symptome mit Hämaturie, Proteinurie und Zylindrurie als Zeichen der Polyarteriitis und/oder der Glomerulitis, später mit Hypertonie und progredienter Azotämie.

Polyneuritische oder polymyositische Beschwerden können als Hauptsymptome vorkommen, ebenso cerebrale Herdsymptome einschließlich apoplektischer Insulte und cerebraler Krampfanfälle als Hinweis für eine cerebrale Mitbeteiligung.
Die Veränderungen an der Lunge zeigen sich in multiplen, kleinherdigen, weichen Verschattungen beider Lungen, die manchmal an eine Bronchopneumonie oder Miliartuberkulose denken lassen können.
Die Untersuchung des Augenhintergrundes kann einen Fundus hypertonicus oder auch eine Arteriitis der Chorioidea- oder Retinagefäße zeigen.

Bei der Hypersensivitätsangiitis handelt es sich um ein Krankheitsbild, das oft schwer von der Periarteriitis nodosa zu differenzieren ist. Die Erkrankung betrifft die Arteriolen und Venolen einschließlich der Kapillaren.
Ursächlich wirksame Faktoren können einmal Medikamente (Antibiotika, Antiphlogistica, Thyriostatica), gewisse Heilsera (z.B. Tetanusserum) oder allgemein auch Immunisierungsprozesse gegen körperfremde Proteine sein. (36)

Die Hypersensivitätsangiitis befällt häufiger als die Panarteriitis nodosa die Lungen im Bilde einer spastischen Bronchitis, Pleuritis und das Gehirn mit Encephalopathie. Daneben besteht eine Nierenbeteiligung als Glomerulitis, meist keine Hypertonie, eine Hautbeteiligung (Urticaria, Purpura, Papeln, nekrotisierende hämorrhagische Ulcera), Arthralgien, Myo- und Pericarditis und Magen-Darm-Symptome, wie Anorexie, Diarrhoen und Darmblutungen. Meist ist auch Fieber vorhanden.

Der Verlauf ist im allgemeinen akuter und kurzfristiger (Dauer 1 - 5 Wochen) als bei der Periarteriitis nodosa.

Eine Eosinophilie spricht eher für eine Hypersensivitäts-angiitis, die zwar auch bei der Panarteriitis nodosa vorkommen kann, aber charakteristischer für die PAN ist eine neutrophile Leukocytose und Thrombocytose.
Zur Behandlung der HSA werden ebenso wie für die PAN Corticosteroide und Immunsupressiva empfohlen.

c) Bei den Granulombildenden Krankheiten kommen differential-diagnostisch nur solche in Betracht, die eosinophile oder Epitheloidzell-Granulome verursachen.

Hierzu gehören:

1) Lymphogranulomatose, mit Wucherungen des Retikulum-zellsystems in Form epitheloider Zellen, eingestreuten, mehr oder weniger großen rund bis polymorphkernigen Sternberg-schen Riesenzellen, durchsetzt mit Lymphozyten, Neutrophilen und Eosinophilen. Charakteristisch ist der frühzeitige, mitunter vor Beginn der klinischen Erscheinungen einsetzende Verlust der Hautreaktivität gegenüber Tuberkulin, in fortgeschrittenen Stadien auch die Bildung humoraler Antikörper. (33)

2) Bei der Tuberkulose entstehen spezifische Veränderungen des Gewebes in Form von kleinsten, z. T. auch konfluierenden Knötchen. Der Tuberkel ist gekennzeichnet durch eine An-häufung von Epitheloidzellen und Langhansschen Riesenzellen um ein Gebiet zentraler Verkäsung. Umgeben sind diese Knöt-chen von einem Lymphozytenwall. (33)

3) Bei der Lues III treten die destruierenden Prozesse in zwei Formen auf, einerseits als tubero-serpigino-ulzeröses Syphilom und andererseits als Gumma, Gumma syphiliticum, das sowohl an der Haut, als auch an den Organen vorkommt. Dies sind scharf abgrenzbare Knoten von fester oder weicher Konsistenz. Sie können einschmelzen und bilden Geschwüre mit scharfem Rand. Die Organlues kommt besonders an Knochen, Gelenken, Gefäßsystem, Nieren, Leber und am Nervensystem vor. (33)

4) Das histologische Bild der Granulome bei der Sarkoidose zeigt dichte Ansammlungen von Epitheloidzellen, einigen mehrkernigen Riesenzellen und einigen Lymphozyten in der Peripherie des Knötchens. Nekrose kommt in den sarkoiden Herden nicht vor. Folglich bleiben auch die Reticulinfasern zwischen den Histiozyten und um die Knötchen intakt. (32)
Das Sarkoidose-Granulom ist an sich nicht spezifisch und kommt auch bei Lues III, bei Berylliose, bei Lepra, bei Brucellose, beim Morbus Crohn und bei Pilzkrankheiten, z.B. Histoplasmose, vor. Die Histoplasmose zeigt einen Verlauf ähnlich wie die Tuberkulose, aber mit größerer Tendenz zur Verkalkung der Herde. Eine differenzialdiagnostische Abgrenzung ist aufgrund des Histoplasmin-Latex-Testes, des Histoplasma-Prazipitations-Schnelltestes oder der Komplementbindungs-Reaktion auf Histoplasma-capsulatum möglich.
Eine lokalisierte Gewebsreaktion wie bei Sarkoidose, mit dem gleichen histologischen Bild, kann manchmal in der Umgebung von Carcinomen beobachtet werden, nach Traumen und als Reaktionen auf Chemikalien, wie auch bei Fremdkörpereinschluß als Pseudotuberkel.

Die lokalisierte Gewebsreaktion kann von der allgemeinen Sarkoidose abgegrenzt werden, da diese Patienten meistens nicht Tuberkulin-negativ reagieren oder eine verminderte Reaktion vom Spättyp zeigen. Der Kveimtest ist negativ (der allerdings seit Jahren wesentlich seltener angewendet wird), und es fehlen Sarkoidose-Granulome in anderen Geweben und Organen.

Eine Brucellose wäre bei dem Beruf unseres Patienten differentialdiagnostisch zu erwähnen gewesen, wenn man Hepatosplenomegalie, Meningencephalitis, Arthritis und den histologischen Nachweis von Epitheloidzellgranulomen in Betracht zieht. Das undulierende Fieber, zervikale und axillare Lymphknotenschwellung und die nicht seltenen Komplikationen, wie Osteomyelitis der Wirbelkörper, Endokarditis, mykotische Aneurysmen, Pleuritis und Abscessbildung in Leber, Milz, Niere und Genitalorganen lassen ein Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom unwahrscheinlich erscheinen. Die Sicherung der Verdachtsdiagnose Brucellose gelingt mit Hilfe von Blutkulturen, Serumagglutinationstesten und Komplementbindungsreaktionen.

Zu den Erkrankungen mit dem histologischen Bild des Epitheloidzellgranulomens gehört auch der Morbus Crohn. Dabei stehen klinisch die enterokolitschen Symptome im Vordergrund mit chronischen Diarrhöen, Abdominalschmerzen, Subileus bis Ileus, Fistelbildung besonders anal und Entwicklung entzündlicher Tumoren. Die Erkrankung läßt sich aufgrund charakteristischer, röntgenologischer Veränderungen oder auch von Endoskopie und dabei entnommener Probeexcisionen sichern.

Auch bei der Lepra kommen vor allem Granulome an der Haut vor (tuberkuloide Lepra). Die lepromatöse Lepra weist eine Generalisation mit Beteiligung der verschiedensten inneren Organe, einschließlich Leber und Milz, auf.

Weiterhin zeigt sich ein Erythema nodosum, Neuritis Periostitis, Arthritis, Iritis, Lymphknotenschwellung, Befall der Testes und Glomerulo-nephritis. Ein Ausschluß ist schon durch die geographische Verteilung der Erkrankung und die eindeutige klinische Symptomatologie möglich.

Die Diagnose kann durch den Nachweis des nicht-säurefesten Mycobacterium leprae in den Herden oder durch den Lepraminтest gesichert werden.

IX. DISKUSSION

Ein Befall mit Toxocara-canis-Larven und ein folgendes Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom wird vorwiegend bei Kindern beobachtet. Wesentlich seltener konnten gesicherte Fälle bei Erwachsenen diagnostiziert werden.

ENGEL (21) berichtete von einem 25jährigen Buchhalter mit einer akuten Meningomyelitis und einem über 6 Wochen anhaltendem antibiotikaresistentemLungeninfiltrat, bei dem die Eosinophilie des Liquors auf eine parasitäre Erkrankung des ZNS hinwies.
Hohe Eosinophilie in Liquor, peripherem Blut und Sternalmark lenkten auch bei einem 34jährigen Mann mit einer akuten Meningoenzephalo-myelitis den Verdacht auf eine Parasitenerkrankung des ZNS. Neben einem über 4 Wochen anhaltenden kompletten Querschnittssyndrom des Rückenmarks, konnte eine flüchtige Leber- und Lungenbeteiligung festgestellt werden. (20)
Bei beiden Fällen war die spezifische Direktpräzipitation an lebenden Toxocara-canis-Larven positiv.

Die Fallbeschreibung zeigt den Verlauf eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms über 10 bis 15 Jahre. Die klinischen Befunde bei einem 1914 geborenen Patienten, dessen Anamnese 1964 beginnt, umfaßten:
Hepatosplenomegalie mit dem laparoskopischen und histologischen Nachweis der granulomatösen Hepatitis, histologisch epitheloidzellige Granulome mit Langhansschen Riesenzellen, vereinbar mit einer Sarkoidose.

Mediastinalverbreiterung und einseitige, rechtsseitige Vermehrung der Lungenhiluslymphknoten, bei Biopsie aus dem re. u. li. Oberlappenbronchus-epitheloidzellige Granulome und zahlreiche eosinophile Leukozyten im Bronchialsekret.
Bronchitis mit obstruktiver Komponente.
Arthralgien ohne Veränderungen der Rheumaserologie.
Erythema nodosum.

Muskelbiopsie: Interstitielle Myositis ohne Hinweis auf Morbus Boeck.

Beckenkammbiopsie: Neben excessiver Steigerung der Proliferation eosinophiler Granulozyten, Hinweise auf eine entzündliche, hyperergische Gefäßreaktion.

Renovasographie: Verdacht auf eine Nierenbeteiligung in Form eines interstitiellen Granulomatose oder einer hyperergischen Gefäßreaktion.

Von 1968 - 1978 bestehende Leukozytose von 15000 - 19000 und periphere Eosinophilie mit Werten um 20 % beginnend, wenigstens über 4 Jahre im Bereich von 60 - 70 % schwankend und 1978 auf Werte von 8 - 27 % absinkend.
Hypergammaglobulinämie.
1971 Serologische Sicherung der Diagnose durch positive Agargelpräzipitation mit Toxocara-canis-Vollantigen und durch Direktpräzipitation an lebenden Toxocara-canis-Larven.
Nach halbjähriger immunosuppressiver Therapie mit Imurek, Rückbildung der granulomatösen Hepatitis und Negativwerden der serologischen Titer. Nach weiteren 3 Jahren ohne immunosuppressive Therapie serologische Titer wieder positiv und nach weiteren 4 Jahren erneut negativ.

Kein Effekt der Immunosuppression auf die Eosinophilie.
1978 nur noch mittelgradige Eosinophilie, mäßige Hiluslymphknotenvermehrung re. ohne Mediastinalverbreiterung, negative Serologie.
Von 1971 - 78 keine bioptischen Kontrollen von Leber oder Mediastinallymphknoten.

Bei diesem Patienten legten die klinischen Befunde im Verein mit den epitheloidzelligen Granulomen in der Leber und den röntgenologischen Untersuchungen der Lungenperipherie, Bronchoskopie und Mediastinoskopie die Möglichkeit eines Morbus Boeck nahe.
Zur klinischen Symptomatik des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms gehört eine Beteiligung der Leber mit Hepatomegalie in bis zu 87 % der Fälle (4). Laparoskopisch typisch sind die stecknadelkopfgroßen, weißlichen Infiltrate auf der Leberoberfläche, wie sie bei diesem Patienten beobachtet wurden. Histologisch beobachtete BEAVER (6) bei Biopsie und Autopsie Präparaten von Kindern und Versuchstieren verschiedene Stadien der Reaktion, wobei Epitheloidzellige Granulome als Endstadium anzusehen sind.
Das Ausmaß der Lungenbeteiligung beim Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom reicht von einer leichten Bronchitis bis zur lebensbedrohlichen Pneumonie. (5, 16) Röntgenologisch zeigt sich eine fleckenartige Infiltration der Lunge, meist in Hilusnähe. Die rechte Seite ist häufiger beteiligt als die linke. (4) Mitte 1967 waren bei dem von uns beobachteten Patienten in einer Thoraxübersichtsaufnahme ausschließlich rechtsseitig parahilär vergrößerte Lymphknoten aufgefallen.

Bei der Sarkoidose sind die Hilusdrüsen meistens bilateral und symmetrisch befallen. SCHUBOTZ (34) betont, daß ein unilateraler Befall der Lunge die Ausnahme wäre und histologisch überprüft werden sollte.

Dem wäre hinzuzufügen, daß die histologische Untersuchung allein nicht ausreicht. Bei zusätzlicher klinischer Symptomatologie, wie eine massive Eosinophilie, die nicht zum Bild des Morbus Boeck gehört, sollte z. B. auch ein Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom ausgeschlossen werden. Dabei ist ausdrücklich zu betonen, daß es sich bei den epitheloidzelligen Granulomen um eine Gewebsreaktion auf eine ganze Reihe von Ursachen handelt, von denen der Morbus Boeck nur eine darstellt, vor allem, da sich z. B. ältere Granulome bei einer Toxocara-canis-Infektion nicht von einer Sarkoidose anderer Genese unterscheiden.

Die Verkleinerung des Hilusdrüsenpaketes rechts in einer Aufnahme vom Januar 1968 könnte auf eine spontane Rückbildung einer Sarkoidose deuten, wie es in 80 % der subakuten Sarkoidosefälle innerhalb des ersten Jahres der Fall ist. Außerdem hatte der Patient seit 1964 unter Kortikoidmedikation gestanden. Kortikosteroide können maßgeblich zu einer Rückbildung der Herde einer Sarkoidose beitragen. (32)

Die Ätiologie der Sarkoidose ist bis heute nicht geklärt. Durch die Ähnlichkeit der Sarkoidosegranulome mit nicht-verkäsender Tuberkulose und die früher häufig hinzukommende Komplikation der offenen Tuberkulose (Patienten mit Sarkoidose wurden oft in Tbc-Sanatorien behandelt), propagierten JÜNGLING und SCHAUMANN die tuberkulöse Ätiologie. Die Tatsache, daß keine Tuberkulosebakterien in den Granulomen gefunden wurden, und daß Tuberkulinempfindlichkeit bei Sarkoidosepatienten fehlte, wurde durch veränderte Reaktivität des Wirtes oder durch veränderte Eigenschaften des Tuberkulosebazillus erklärt.

Die Tuberkulin-Anergie bei Sarkoidose coexistiert erstaunlicherweise häufig mit Erythema nodosum, welches ein hyperergisches Phänomen darstellt.
Auch bekamen Sarkoidosepatienten eine zusätzliche Tuberkulose und reagierten nach anfangs negativer Reaktion dann stark Tuberkulin-positiv.
Andererseits wurden Patienten beobachtet mit abgeheilter offener Tuberkulose, die später eine Sarkoidose entwickelten und daraufhin Tuberkulin-negativ reagierten.
Heute wird die Sarkoidose als hyperergische Reaktion auf eine unbekannte Noxe angesehen. Versuche von MITCHELL und REES (35) sprechen für einen lebenden, übertragbaren Erreger, durch den die Sarkoidose hervorgerufen wird. Die Autoren konnten bei Mäusen eine generalisierte Granulombildung durch einen Extrakt aus humanem Sarkoidgewebe induzieren. Die Reaktion blieb aus, wenn der Extrakt vorher erhitzt oder bestrahlt wurde.

Erythema nodosum ist eine der Erscheinungsformen der Hautläsionen bei Visceraler-Larva-Migrans. (4)
Zwar ist die Sarkoidose die häufigste Ursache für ein Erythema nodosum, z.B. in Großbritannien bei 39 % der Sarkoidosepatienten mit gleichzeitig vergrößerten Hilusdrüsen, mit Arthralgie, hauptsächlich der Knie-, Knöchel-, Hand- und Ellenbogen-Gelenke als Begleiterscheinung (32), aber in diesem Fall müssen Erythema nodosum und Arthralgien als Symptome des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms gedeutet werden.

Die Beckenkammbiopsie bei diesem Patienten zeigte eine excessive eosinophile Hyperplasie, wie sie es bei fast allen Larva-Migrans-Visceralis-Patienten der Fall ist. (4)

Die Renovasographie von 1974 ergab einen Verdacht auf eine Nierenbeteiligung in Zusammenhang mit dem Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom in Form einer interstitiellen Granulomatose oder einer hyperergischen Gefäßreaktion.
Bei einer Literaturübersicht weist MOK (4) auf granulomatöse Veränderungen der Niere bei einem Kind hin, im Zusammenhang mit einer Toxocara-canis-Infektion.
Nach JUBB und KENNEDY (18) wurden die durch Toxocara canis verursachten Granulome bei den Versuchstieren am häufigsten in der Niere gefunden.
Ähnliche Bilder, wie sie bei unserem Patienten bei der Renovasographie dargestellt wurden, finden sich auch bei der Periarteriitis nodosa, da allerdings mit aneurysmatischen Gefäßerweiterungen.
Die Interpretation der Renovasographie ist auch im Sinne einer Angiitis möglich. Eine Gefäßschädigung wurde in der Beckenkammbiopsie im Knochenschnitt nachgewiesen. Diese Gefäßreaktion ist mit hoher Wahrscheinlichkeit auf die Glomeruli und Nierengefäße übertragbar. Ebenso ist differentialdiagnostisch ein Vorliegen eosinophiler Granulome in der Niere möglich, wie sie in einzelnen Fällen beobachtet werden konnten. (12)

Die angiologisch zunächst angenommenen Zystennieren, die den gleichen Angiographiebefund machen können, sind auszuschließen, da bei einer Nierenfreilegung Anfang 1978 kein für eine Zystenniere typischer Befund erhoben wurde.

Inwieweit die Veränderungen der Nieren mit der daraus resultierenden eingeschränkten Leistung auf eine chronisch-hyperergische Reaktion auf die abgelaufene Toxocara-canis-Infektion zurückzuführen sind, muß hier in Frage gestellt werden.

Bei ca. 50 % der Larva-Migrans-Visceralis-Patienten besteht eine Erhöhung des Serumgammaglobulinspiegels. Die Hypergammaglobulinämie ist wahrscheinlich Ausdruck einer durch den Parasiten und dessen Produkte induzierten Antikörperbildung. (4)

Eine sichere Abgrenzung von Morbus Boeck und Larva-Migrans-Visceralis ist neben den oben erwähnten klinischen Symptomen auch serologisch möglich, durch den Nachweis der gegen den Parasiten gebildeten Antikörper.
Die Mikropräzipitation an lebenden Larven wird als die Methode der Wahl zur Diagnose des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms angesehen, weil diese im Falle einer Infektion mit Askariden, eine weitgehend abgesicherte artspezifische Diagnose zuläßt.

Das Prinzip dieses Nachweisverfahrens ist dabei folgendes:
In die Seren infizierter Tiere oder Menschen werden lebende Parasitenlarven gebracht. Bei positivem Ausfall der Reaktion zeigen die Parasiten besonders an den Körperöffnungen (Mund, After, Exkretionsporus) mikroskopisch sichtbare, körnig-glasige Präzipitate. Welche Körpersubstanzen bei den Präzipitaten eine Rolle spielen, ist bis heute nicht bekannt.

1971 und 1974 war die Direktpräzipitation von Toxocara-canis-Larven in Serum unseres Patienten positiv. In der Beurteilung wies LAMINA auf die Möglichkeit einer noch aktiven Larva-Migrans-Visceralis-Infektion hin, die von Toxocara-canis-Würmern abstamme.

Die lange Dauer der Erkrankung und die über länger als 4 Jahre anhaltende hochgradige Eosinophilie gehört durchaus zum Verlauf eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms.

MILBURN und ERNST verfolgten 15 Larva-Migrans-Visceralis-Fälle. Die Krankheit schien selbst-limitiert, aber von langer Dauer. Die Eosinophilie verschwand nur in einem Fall gänzlich, nach drei Jahren. Bei den anderen 14 Patienten bestanden die Eosinophilie, Hepatomegalie und sonstige Befunde noch nach einer Beobachtungsperiode von 30 Monaten fort.

BEAVER beobachtete überlebende Larven in der Leber von zwei experimentell infizierten Affen, deren Krankheitsverlauf über sieben Jahre verfolgt wurde. Wie lange Toxocara-canis-Larven im menschlichen Gewebe überleben können, ist zur Zeit noch nicht bekannt.

Zusätzlich bestünde bei unserem Patienten die Möglichkeit einer Reinfektion.

X. ZUSAMMENFASSUNG

1. Nach einer kurzen Definition des Begriffes der Larva-Migrans-Visceralis wird eine Beschreibung des Entwicklungszyklus' und der Übertragungsmöglichkeiten von Toxocara-canis gegeben.

2. An Hand einer aus der Literatur zusammengestellten Übersicht werden die verschiedenen Möglichkeiten einer Organmanifestation bei einer Larva-Migrans-Visceralis-Infektion beim Menschen beschrieben, d.h. die Beteiligung von Leber, Lunge, ZNS, Auge, Herz und anderer Organe.

3. Anschließend folgt ein Überblick und Beurteilung der diagnostischen Möglichkeiten zur Feststellung des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms, mit dem Nachweis spezifischer Toxocara-canis-Antikörper im Serum, durch Agargelpräzipitation nach Ouchterlony, Fluoreszenzmikroskopischem Nachweis, indirektem Hämagglutinationstest und Direktpräzipitation an lebenden Larven. Die Direktpräzipitation an lebenden Larven stellt die zuverlässigste Methode dar.

4. Im nächsten Abschnitt werden die therapeutischen Möglichkeiten erörtert. Bis jetzt ist noch keine wirkungsvolle Therapie bekannt. Bei dem meist gutartigen Verlauf wird keine spezifische Therapie benötigt. Nur in besonders schweren, vor allem durch Enzephalitis, Myokarditis oder ausgedehnter Pneumonie komplizierten Fällen wird eine Kortikosteroidmedikation empfohlen.

Es ergibt sich auch die Frage nach der Wirksamkeit von Immunosuppressiva.

5. Es folgt die Verlaufsbeobachtung eines Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms bei einem Erwachsenen von 1964 - 1978. Organbeteiligung: Leber, Lunge, Knochenmark gesichert. Die Beteiligung der Niere in Form von Gefäß-Bindegewebsreaktion ist wahrscheinlich. Therapeutische Beeinflußbarkeit durch Kortikosteroide, möglicherweise auch durch Immunsuppressiva. Die im allgemeinen gute Prognose der Toxokariasis wird im Prinzip durch den langjährigen Verlauf der Erkrankung bei diesem Patienten dokumentiert. Allein die pathologischen Veränderungen der Niere könnten in diesem Fall die Prognose verschlechtern.

6. Anschließend wird eine differentialdiagnostische Abgrenzung des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms von Erkrankungen, die ein oder mehrere Hauptsymptome des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms aufweisen, Eosinophilie, Eosinophilie in Verbindung mit bronchitischen Beschwerden oder Lungeninfiltraten und epitheloidzellige granulomatöse Veränderungen der Leber oder anderer Organe, gegeben.

7. In der abschließenden Diskussion wird der beobachtete Fall mit den in der Literatur beschriebenen Kasuistiken verglichen und die Besonderheiten des eigenen Falles herausgestellt. Die charakteristischen klinischen Symptome des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms werden dargelegt. Ebenso wird die wichtigste serologische Nachweismethode des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms erwähnt, mit deren Hilfe die Diagnose

eindeutig gesichert und von anderen Krankheitsbildern abgegrenzt werden kann. Die Differentialdiagnose des Larva-Migrans-Visceralis-Syndroms wird in seinen wesentlichen Punkten, insbesondere bezüglich der Abgrenzung gegen den Morbus Boeck, die im vorliegenden Kasus eine Rolle gespielt hat, abgehandelt.

XI. LITERATURVERZEICHNIS

1 a) J. LAMINA, Die Entwicklung der in Europa am häufigsten vorkommenden Haustier-Ascariden im nicht-adäquaten Wirt, der Maus
Zschr. Parasitenk., 24, (1964), 600-662

1 b) J. LAMINA, Möglichkeiten und Grenzen einer Artdifferenzierung der Larven von Ascaris lumbricoides suis, Parascaris equorum, Toxocara canis, Toxocara cati und Toxascaris leonina in histologischen Schnitten beim nicht-adäquaten Wirt (Maus).
Zschr. Parasitenk., 25, (1964), 52-67

2) P.C. BEAVER, C.H. SNYDER, G.M. CARRERA, J.H. DENT und J.W. LAFFERTY, Chronic Eosinophilia due to Visceral Larva Migrans.
From the Departments of Trop. Med. and Public Health, Ped. and Patho., Tulane University of Med., the Charity Hospital of Lousiana and the Department of Ped., Ochsner Clinic, New Orleans, 18, (1951), 3

3) E.W. GAULT, J.K.G. WEBB, Tropical Eosinophilia Hepatic Lesions related to Presence of Nematode Larvae
Lancet, 7 (1957) 471-472

4) C.H. MOK, Visceral Larva Migrans
A Discussion Based on Review of the Literature
Clin. Pediatr. N.Y., 7, (1968), Nr. 9

5) CLARKE STOUT, Visceral Larva Migrans
A Review
J Okla med Ass, Oklahoma city, 62, (1969), 3

6) P.C. BEAVER, The Nature of Visceral Larva Migrans
J Parasit., 55, (1969), 3-12

7) D. MAHON, D. CHERIS, Recurrent Pulmonary
Infiltrates with Eosinophilia.
N.Y. State J Med, 1, (1969), 938-940

8) HONG FANG LEE, T.J. DANARAJ, Visceral Larva
Migrans in Malaya
Amer J Trop Med Hyg, Baltimore, 21,

9) L.G. MacDOUGALL, Thiabendazole Therapy in
Visceral Larva Migrans
Amer J Trop Med Hyg, Baltimore, 18,

10) R.J.A. AUR, C.B. PRATT, W.W. JOHNSON,
Thiabendazole in Visceral Larva Migrans
Amer J Dis Child, 121, (1971), 3

11) H. WENDLER, 'Larva-Migrans-Visceralis-Syndrom'
durch Toxocara canis
Münch Med Wschr 114, (1972), Nr. 39

12) K. SALFELDER et al., Visceral Eosinophilic Granulomas
Beitr Path Bd. 149, (1973), 420-428

13) R.W. GRIFFITHS, Human Toxocariasis (Visceral Larva Migrans) causing an Abscess of the Rectus Sheath in an Infant
Brit J Surg, 60, (1973), 3

14) P.J. HLETKO et al., Visceral Larva Migrans
Illiois Med J, 1, (1973), 3

15) WEINAND, BROICHER, LIEB, Laparoskopische und histologische Klärung eines ungewöhnlichen Verlaufes kindlicher Askaridiasis
Med Welt, 25, (1974), 3

16) R. BESHEAR, J.O. HENDLEY, Severe Pulmonary Involvement in Visceral Larva Migrans
Am J Dis Child, 125, (1973), 3

17) B.C. LAMPKIN, A.M. MAUER, Clinical Manifestations of Visceral Larva Migrans
Clin Pediatr N.Y., 9, (1970), Nr. 11

18) I. MOSSALAM et al., Experimental Studies on Visceral Larva Migrans of Toxocara canis in Laboratory Animals
Acta Vet Acad Sci Hung, 22, (1972), 71-80

19) F.R. ZYNGIER, A. BROCKBANK, Electron microscopy of the Lung in Experimental Toxocara canis Infection
Ann Trop Med, '68, (1974), Nr. 2

20) A. MÜLLER-JENSEN, J. SCHALL, B. WEISNER, J. LAMINA, Eosinophilie Meningo-Enzephalo-Myelitis und viscerales Syndrom durch Askaridenlarven beim Erwachsenen
Dtsch Med Wschr, 98, (1973), 1175-1177

21) H. ENGEL et al., Akute Meningomyelitis durch Toxocara canis Larven
Dtsch Med Wschr, 96, (1971), 1498-1504

22) I.G. KAGAN, Serologic Diagnosis of Visceral Larva Migrans
Clin Pediatr. N.Y., 7, (1968), Nr. 9

23) J. LAMINA, Die Immundiagnostik durch den Hundespulwurm, Toxocara canis hervorgerufener Larva Migrans Visceralis-Infektionen
Dtsch Med Wschr, 99, (1974), 1070-1073

24) HOGARTH-SCOTT et al., Antibodies to Toxocara in the Sera of Visceral Larva Migrans Patients: The Significance of Raised Levels of Ig E Clin Exp Immunol, 5, (1969), 619-625

25) S.T. FERNANDO et al., Precipitin Reactions in Monkeys Experimentally Infected with Toxocara canis and in Children with Visceral Larva Migrans Syndrome
J Comp Path, 80, (1970), 407-414

26) I.M. KRUPP, Hemagglutination Test for the Detection of Antibodies Specific for Ascaris and Toxocara Antgens in Patients with suspected Visceral Larva Migrans
Amer J Trop Med Hyg, 23,

27) J. LAMINA, Immunbiologischer Nachweis einer Larva Migrans Visceralis Infektion,
I. Mitteilung
Zbl Bakt, I. Abt. Orig., 215, (1970), 159-273

28) J. LAMINA, Immunbiologischer Nachweis einer Larva Migrans Visceralis Infektion,
II. Mitteilung
Zbl Bakt, I. Abt. Orig., 215, (1970), 386-397

29) A.A. DAFALLA, A Study of the Effect of Diethylcarbamazine and Thiabendazole on Experimental Toxocara canis Infektion in mice Department of Clinical Tropical Medicine, London School of Hygiene and Tropical Medicine, 1, (1972), 3

30) W.C. CAMPBELL, Thiabendazole Effects in Visceral Larva Migrans
JAMA, 217, (1971), Nr. 3

31) J. CROFTON, A. DOUGLAS, Respiratory Diseases
Chapter, 25, (1969), 425-439
Blackwell Scientific Publications Ltd.

32) J. CROFTON, A. DOUGLAS, Respiratory Disaeses
Chapter, 23, (1969), 371-388
Blackwell Scientific Publications Ltd.

33) ZETKIN/SCHALDACH, dtv Wörterbuch der Medizin,
Deutscher Taschenbuchverlag und Georg Thieme Verlag

34) R. SCHUBOTZ, Diagnostik der Sarkoidose
Internistische Welt 6, (1978), 199-204

35) MITCHELL D.N. und R.W. REES, A Transmissible
Agent from Sarcoid Tissue
Lancet 1, (1969), 81

36) K. SCHUHMACHER
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med, 1, (1977), 757

Lebenslauf

Ich, Sabine Astrid Prager, wurde am 7.9.1949 als Tochter des Siegfried Prager und seiner Ehefrau Vera Prager, geb. Peschke, beide Eltern Industriekaufmann, in Berlin Treptow geboren.
Nach mehrmaligem Schulwechsel, bedingt durch Auslandsaufenthalte der Eltern, bestand ich am 13. Februar 1969 die Reifeprüfung an der Luisenstiftung, Gymnasium in Berlin-Dahlem.
Im Winter-Halbjahr 1971/72 begann ich das Studium der Zahnmedizin an der Ludwig-Maximilian Universität in München. Dort bestand ich am 23.4.74 die Zahnärztliche-Vorprüfung und am 7.2.77 die Zähnärztliche-Prüfung vor dem Prüfungsausschuß in München.
Am 11.2.1977 erhielt ich die Bestallung als Zahnärztin und arbeitete ab 1.3.1977 als Angestellte.
Am 1.3.1978 wurde ich zur Kassenzahnärztlichen Tätigkeit in eigener Praxis ermächtigt und erhielt am 9.5.1979 die Zulassung zur Kassenzahnärztlichen Tätigkeit als Zahnärztin in Grafenwiesen.

Grafenwiesen, den 1.3.1979